



Docket No.: 3493-0126P  
(PATENT)

**IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE**

In re Patent Application of:  
Joel BOUGARET et al.

Application No.: 10/722,451

Confirmation No.: 9996

Filed: November 28, 2003

Art Unit: 1617

For: PHARMACEUTICAL COMPOSITION BASED ON A POLYMORPHIC FORM I OF  
IDAZOXAN

Examiner: D. R. Claytor

**CLAIM FOR PRIORITY AND SUBMISSION OF DOCUMENTS**

Commissioner for Patents  
P.O. Box 1450  
Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

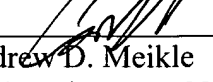
Applicants hereby claim priority under 35 U.S.C. 119 based on the following prior application filed in the following country on the date indicated:

<u>Country</u>	<u>Application No.</u>	<u>Date</u>
France	0312626	October 28, 2003

In support of this claim, a certified copy of the said original priority application is enclosed herewith.

Dated: January 7, 2008

Respectfully submitted,

By   
Andrew D. Meikle  
Registration No.: 32,868  
BIRCH, STEWART, KOLASCH & BIRCH, LLP  
P.O. Box 747  
Falls Church, Virginia 22040-0747  
(703) 205-8000  
Attorney for Applicant

# BREVET D'INVENTION

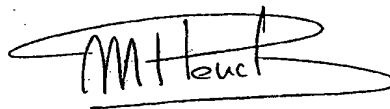
**CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION**

## COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 18 MAI 2004

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets



Martine PLANCHE

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint-Petersbourg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04  
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23  
[www.inpi.fr](http://www.inpi.fr)



29, rue de Valenciennes - 75800 Paris Cedex 09

Pour vous adresser : INPI DIRECT  
0 825 83 85 87  
0,15 € TTC/min

Télécopie : 33 (0) 1 53 04 52 65

Réserve à l'INPI

BREVET D'INVENTION  
CERTIFICAT D'UTILITÉ  
Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

BR1  
N° 11354\*03

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE  
page 1/2

BR1

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 G W / 030103

REMISE DES PIÈCES  
DATE

28 OCT 2003

LIEU

75 INPI PARIS B

N° D'ENREGISTREMENT

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

0312626

DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE

PAR L'INPI

28 OCT. 2003

Vos références pour ce dossier

(facultatif) 240988 D21742 CMG

1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE  
À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE

Cabinet REGIMBEAU  
20, rue de Chazelles  
75847 PARIS CEDEX 17  
FRANCE

Confirmation d'un dépôt par télécopie

☐ N° attribué par l'INPI à la télécopie

2 NATURE DE LA DEMANDE

Cochez l'une des 4 cases suivantes

Demande de brevet

☐

Demande de certificat d'utilité

☐

Demande divisionnaire

☐

*Demande de brevet initiale*

N°

Date

*ou demande de certificat d'utilité initiale*

N°

Date

Transformation d'une demande de

brevet européen *Demande de brevet initiale*

☐

N°

Date

3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES A BASE DE DERIVES D'IDASOXAN SOUS FORMES POLYMORPHES

4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ

OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE

LA DATE DE DÉPÔT D'UNE

DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

☐ S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)

☐ Personne morale

☐ Personne physique

Nom  
ou dénomination sociale

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Prénoms

Forme juridique

SOCIETE ANONYME

N° SIREN

326118502

Code APE-NAF

Domicile  
ou  
siège

Rue

45, place Abel Gance

Code postal et ville

92100 BOULOGNE-BILLANCOURT - FRANCE

Pays

FRANCE

Nationalité

Française

N° de téléphone (facultatif)

N° de télécopie (facultatif)

Adresse électronique (facultatif)

☐ S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

Remplir impérativement la 2<sup>ème</sup> page

<b>REMISE DES PIÈCES</b> DATE LIEU <b>28 OCT 2003</b> N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI <b>75 INPI PARIS B</b> DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI <b>0312626</b>		<b>1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE Cabinet REGIMBEAU 20, rue de Chazelles 75847 PARIS CEDEX 17 FRANCE	
<b>Vos références pour ce dossier</b> (facultatif) 240988 D21742 CMG			
<b>Confirmation d'un dépôt par télécopie</b>		<input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie	
<b>2 NATURE DE LA DEMANDE</b>		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet <input checked="" type="checkbox"/>			
Demande de certificat d'utilité <input type="checkbox"/>			
Demande divisionnaire <input type="checkbox"/>			
Demande de brevet initiale N° _____ Date _____			
ou demande de certificat d'utilité initiale N° _____ Date _____			
Transformation d'une demande de brevet européen Demande de brevet initiale <input type="checkbox"/> N° _____ Date _____			
<b>3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)</b> COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES A BASE DE DERIVES D'IDASOXAN SOUS FORMES POLYMORPHES			
<b>4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ</b> OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
<b>5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique	
Nom ou dénomination sociale Prénoms Forme juridique N° SIREN Code APE-NAF		PIERRE FABRE MEDICAMENT SOCIETE ANONYME 3201185021 _____	
Domicile ou siège Rue Code postal et ville Pays Nationalité N° de téléphone (facultatif) Adresse électronique (facultatif)		45, place Abel Gance 92100 BOULOGNE-BILLANCOURT - FRANCE FRANCE Française N° de télécopie (facultatif)	
		<input type="checkbox"/> S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	

Réservé à l'INPI

REMISE DES PIÈCES

DATE

LIEU

**28 OCT 2003**

**75 INPI PARIS B**

N° D'ENREGISTREMENT

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

**0312626**

DB 540 W / 030103

**6 MANDATAIRE (s'il y a lieu)**

Nom

Prénom

Cabinet ou Société

**240988 D 21 742 CMG**

**Cabinet REGIMBEAU**

N° de pouvoir permanent et/ou  
de lien contractuel

Adresse

Rue

**20, rue de Chazelles**

Code postal et ville

**75847 PARIS CEDEX 17**

Pays

N° de téléphone (facultatif)

**01 44 29 35 00**

N° de télécopie (facultatif)

**01 44 29 35 99**

Adresse électronique (facultatif)

**info@regimbeau.fr**

**7 INVENTEUR (S)**

**Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques**

Les demandeurs et les inventeurs  
sont les mêmes personnes

☐ Oui

☒ Non : **Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)**

**8 RAPPORT DE RECHERCHE**

**Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)**

Établissement immédiat  
ou établissement différé

☒

☐

Paiement échelonné de la redevance  
(en deux versements)

**Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt**

☐ Oui

☐ Non

**9 RÉDUCTION DU TAUX  
DES REDEVANCES**

**Uniquement pour les personnes physiques**

☐ Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition)

☐ Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la  
décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence): AG [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]

**10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES  
ET/OU D'ACIDES AMINÉS**

☐ Cochez la case si la description contient une liste de séquences

Le support électronique de données est joint

☐

La déclaration de conformité de la liste de  
séquences sur support papier avec le  
support électronique de données est jointe


☐

Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite»,  
indiquez le nombre de pages jointes


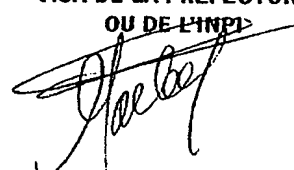
**VISA DE LA PRÉFECTURE  
OU DE L'INPI**

**11 SIGNATURE DU DEMANDEUR  
OU DU MANDATAIRE**

(Nom et qualité du signataire)

 92-1001



REMISE DES PIÈCES DATE LIEU <b>28 OCT 2003</b> <b>75 INPI PARIS B</b> N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI <b>0312626</b>		Réservé à l'INPI
<b>6 MANDATAIRE (facultatif)</b> Nom Prénom Cabinet ou Société N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel Adresse Rue Code postal et ville Pays N° de téléphone (facultatif) N° de télécopie (facultatif) Adresse électronique (facultatif)		
240988 D 21 742 CMG  Cabinet REGIMBEAU  20, rue de Chazelles 75847 PARIS CEDEX 17  01 44 29 35 00 01 44 29 35 99 info@regimbeau.fr		
<b>7 INVENTEUR(S)</b> Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)		
<b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b> Établissement immédiat ou établissement différé <input checked="" type="checkbox"/> Établissement immédiat <input type="checkbox"/> Établissement différé Paiement échelonné de la redevance (en deux versements) <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		
<b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b> Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence): AG		
<b>10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS</b> <input type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences Le support électronique de données est joint La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes		
<b>11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire)  92-1001		<b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b> 

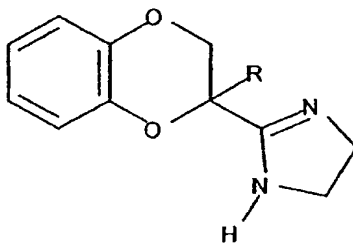
La présente invention concerne l'industrie pharmaceutique et est relative à la formulation galénique de principe actif. Plus particulièrement, l'invention concerne une formulation stable et adaptée à l'industrialisation de comprimés de sel d'idazoxan, non pelliculés dosés entre 5 et 100 mg de principe actif et ayant une libération conventionnelle. Ces comprimés se présentent dans un conditionnement étanche à la vapeur d'eau. De préférence le sel d'idazoxan utilisé est un polymorphe du chlorhydrate d'idazoxan.

15 L'idazoxan est connu pour ses propriétés antagonistes sur les récepteurs  $\alpha_2$  adrénergiques. Ce composé est décrit dans le brevet EP033655 par sa structure chimique, son procédé de synthèse, certaines formulations pharmaceutiques, et son application thérapeutique en tant que médicament antidépresseur. L'idazoxan a été étudié en clinique humaine dans le traitement de la dépression à des doses variant entre 5 et 40 mg, trois fois par jour, sur quatre semaines et a 20 montré une amélioration significative sur l'échelle de Hamilton contre Placebo (Drug of the future 10, n° 9, 782, 1985). Différentes études ont également été menées sur des singes ou des rats pour évaluer l'action des différents composés sur des symptômes analogues à ceux de la maladie de Parkinson, tels que les symptômes induits par la réserpine chez le rat (F. C. Colpaert, Neuropharmacologie, 26, 1431, 1987) ou par la neurotoxine MPTP (F. C. Colpaert 25 et al, Brin. Res. Bul., 26, 627, 1991). Plus spécifiquement, le brevet FR92/14694 concerne l'utilisation de l'idazoxan et de ses dérivés pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de la maladie de Parkinson, sa progression sous sa forme idiopathique et son évolution. La demande de brevet FR96/03674 porte sur des produits contenant du Milnacipran et de l'idazoxan comme préparation pharmaceutique combinée pour une 30 utilisation simultanée, séparée ou étalée dans le temps pour traiter la dépression et ses différentes formes, ainsi que les pathologies dans lesquelles les anti-dépresseurs sont utilisés. Plusieurs problèmes doivent être résolus avant d'envisager une exploitation industrielle à grande échelle de l'idazoxan. Il faut notamment trouver un excipient compatible avec ce principe actif, sélectionner une forme de véhicule adéquate pour garantir sa stabilité, chercher 35 un procédé de fabrication en tenant compte particulièrement du problème d'hygroscopicité de l'idazoxan et de sa stabilité. De plus, le principe actif doit présenter des propriétés physiques adéquates en terme de granulométrie et de comprimabilité. Il est donc nécessaire de choisir un

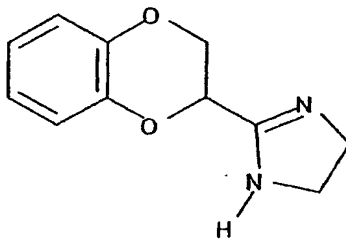
- 5 conditionnement étanche adapté, qui protège le principe actif de l'humidité. Ce sont les problèmes encore non résolus que se propose de résoudre la présente invention.

La présente invention concerne sur une composition pharmaceutique comprenant 5 à 25 % d'un sel ou d'hydrate d'idazoxan ou de leurs dérivés, 10 à 40 % de cellulose micro-cristalline, 10 0,1 à 5 % de lubrifiant, et de 0,1 à 0,5% de silice colloïdale et de 25 à 90 % de lactose par rapport à la masse totale. De manière préférée, la présente invention concerne une composition pharmaceutique comprenant 5 à 20 % d'un sel d'idazoxan ou d'hydrate d'idazoxan, 10 à 40 % de cellulose micro-cristalline, 1 à 5 % de lubrifiant, 0,1 à 0,5 % de silice colloïdale et de 29,5 % à 84,8 % de lactose par rapport à la masse totale.

- 15 On entend par idazoxan et ses dérivés, le composé de formule générale I :



- dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, un radical alkyl, linéaire ou ramifié en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, et un radical alkoxy, linéaire ou ramifié en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, et ses sels thérapeutiquement acceptables, son racémique ou ses isomères optiquement actifs. D'une manière préférentielle, 20 R représente un atome d'hydrogène, un radical métoxy ou un radical N-propyl. Un aspect de la présente invention concerne donc une formulation stable, telle que définie ci-dessus, comprenant l'idazoxan de formule II :



- 25 Le chlorydrate d'idazoxan possède un proton au niveau du centre chiral C2, si bien qu'il existe deux énantiomères potentiels R(-) et S(+). La composition pharmaceutique selon l'invention comprend de préférence le mélange racémique, mais il est envisageable que



- 5 l'idazoxan de la composition soit enrichi en l'un ou l'autre des énantiomères, voire comprend presque exclusivement l'un ou l'autre des énantiomères, étant donné qu'il est possible de séparer les deux stéréo-isomères au moyen, par exemple, d'une colonne chirale. Les deux énantiomères possèdent des caractéristiques pharmacocinétiques différentes (voir exemple 8), mais même si les deux énantiomères sont séparés, il existe une inter-conversion d'une forme à l'autre à la fois *in vitro* (dans les conditions physiologiques, pH 7,4, 37°C ; voir exemple 8.1) et *in vivo* (voir exemple 8.2).

Dans un mode préférentiel de réalisation, le sel d'idazoxan est le chlorhydrate d'idazoxan et le lubrifiant est le béhénate de glycérol, le stéarate de magnésium étant incompatible avec le principe actif.

- 15 La composition pharmaceutique selon l'invention est particulièrement adaptée à l'industrialisation et est stable. On qualifie une formulation de « industrialisable » ou « adaptée à l'industrialisation », lorsque la formulation permet d'obtenir des lots sur une machine rotative de production tout en satisfaisant aux principaux essais de la pharmacopée européenne en ce qui concerne les comprimés. On entend par stable des comprimés conditionnés générant moins de 1,5 % d'impureté de dégradation après un mois à 40 °C 75 % HR (Humidité Relative) et au plus 2 % d'impureté après 2 ans à 25 °C 60 HR.

- Dans un mode encore plus préféré, le sel d'idazoxan est choisi parmi les polymorphes de forme I, II, III, IV et V ou un mélange d'au moins deux, d'au moins trois, d'au moins 4 ou 5 polymorphes d'idazoxan. La composition pharmaceutique n'est pas destinée à être limitée aux polymorphes de l'idazoxan ou à un mélange de polymorphes de l'idazoxan. D'autres composés à base d'idazoxan adaptés à une utilisation dans cette composition pharmaceutique sont présentés dans les brevets US n° 2,979,511 et 4,818,764.

- Les polymorphes sont caractérisés par les spectres de diffraction aux rayons X présentés respectivement aux figures 1, 3, 4 et 5, et également caractérisés par les thermogrammes d'analyse thermique différentielle présentés sur les figures 6 et 7 mesuré au moyen d'un Mettler FP 800. Le spectre de diffraction aux rayons X ainsi que le thermogramme d'analyse thermique différentielle mesuré au moyen d'un Mettler FP 800 de l'hydrochlorure d'idazoxan (forme II) sont présentés respectivement sur les figures 2 et 6. Concernant l'analyse thermique différentielles, il convient de remarquer que l'utilisation d'une autre marque ou d'un autre modèle d'appareil d'analyse thermique différentielle (par exemple, Perkins Elmer) peut aboutir à un thermogramme différent. La présente invention est caractérisée par les valeurs du thermogramme présentées ici et obtenues au moyen d'un Mettler FP 800, ainsi que par les

- 5 valeurs d'un thermogramme équivalent obtenues au moyen d'autres types d'appareils d'analyse thermique différentielle.

C'est également un des objets de la présente invention de protéger ces quatre formes I, II, III, IV et V en tant que telles.

- Le polymorphe de forme I est caractérisé par un spectre de diffraction des rayons X
- 10 comprenant des pics caractéristiques à environ 4,0200, 6,6400, 6,9000, 7,0800, 8,0800, 9,0000, 9,9600, 9,9600, 10,8400, 11,7200, 12,1400, 12,3800, 12,9800, 13,3000, 13,5200, 14,9000, 15,0600, 15,2400 et 21,4000 degrés  $\theta$ . Le polymorphe de forme I est encore caractérisé par un spectre de diffraction des rayons X comprenant des pics caractéristiques à environ 4,0200, 6,6400, 6,9000, 7,0800, 8,0800, 9,0000, 9,9600, 9,9600, 10,8400, 11,7200,
- 15 12,1400, 12,3800, 12,9800, 13,3000, 13,5200, 14,9000, 15,0600, 15,2400 et 21,4000 degrés  $\theta$ , et manquant d'au moins un pic à environ 4,7400, 5,7200, 8,9200, 16,8600 ou 18,9000 degrés  $\theta$ . Le polymorphe de forme I est également caractérisé par un thermogramme d'analyse thermique différentielle présentant une valeur maximale unique à environ  $207,5 \pm 0,2$ .
- 20 Le polymorphe de forme II est caractérisé par un spectre de diffraction de rayons X comprenant des pics caractéristiques à environ 4,7400, 5,7200, 6,6800, 7,5000, 8,9200, 9,9600, 11,5200, 12,3000, 12,9400, 13,5400, 14,3000, 15,6800, 16,8600, 18,9000 degré  $\theta$ . Le polymorphe de forme II est également caractérisé par un thermogramme d'analyse thermique différentielle présentant une valeur maximale unique à environ  $203,9 \pm 0,4$ .
- 25 Le polymorphe de forme III est caractérisé par un spectre de diffraction des rayons X comprenant des pics caractéristiques à environ 4,0400, 4,7000, 5,7400, 6,6200, 6,9200, 7,4600, 8,0400, 8,7800, 8,9800, 9,9800, 10,8200, 11,4600, 11,6400, 12,3200, 12,9400, 13,5400, 14,2400, 15,0600, 15,6200 et 16,8400 degrés  $\theta$ . Le polymorphe de forme III est également caractérisé par un thermogramme d'analyse thermique différentielle présentant
- 30 une valeur maximale unique à environ  $203,8 \pm 0,5$ .
- Le polymorphe de forme IV est caractérisé par un spectre de diffraction des rayons X comprenant des pics caractéristiques à environ 4,8000, 5,9000, 6,8400, 7,3200, 8,0800, 8,6600, 9,4600, 9,6800, 11,1600, 11,4000, 11,9000, 12,2200, 12,6800, 13,8400, 14,4200, 14,9800 et 18,1000 degrés  $\theta$ . Le polymorphe de forme IV est encore caractérisé par un
- 35 spectre de diffraction des rayons X comprenant des pics caractéristiques à environ 4,8000, 5,9000, 6,8400, 7,3200, 8,0800, 8,6600, 9,4600, 9,6800, 11,1600, 11,4000, 11,9000, 12,2200, 12,6800, 13,8400, 14,4200, 14,9800 et 18,1000 degrés  $\theta$  et manquant d'au moins un pic à

5 environ 6,6800, 13,5400, 15,6800, 16,8600 ou 18,9000 degrés  $\theta$ . Le polymorphe de forme IV est également caractérisé par un thermogramme d'analyse thermique différentielle présentant une valeur maximale unique à environ  $205,3 \pm 0,5$ .

Le polymorphe de forme V est un monohydrate d'hydrochlorure d'idazoxan qui est caractérisé par un spectre de diffraction des rayons X comprenant des pics caractéristiques à  
 10 environ 5,0400, 5,8400, 7,9400, 9,2800, 9,4400, 10,1200, 12,0200, 12,5600, 12,9200, 13,7400, 13,9400, 14,5200, 14,8200, 15,2800, 16,2800 et 16,7400 degrés  $\theta$ . Le polymorphe de forme V est encore caractérisé par un spectre de diffraction des rayons X comprenant des pics caractéristiques à environ 5,0400, 5,8400, 7,9400, 9,2800, 9,4400, 10,1200, 12,0200, 12,5600, 12,9200, 13,7400, 13,9400, 14,5200, 14,8200, 15,2800, 16,2800 et 16,7400 degrés  
 15  $\theta$ , et manquant d'au moins un pic à environ 4,7400, 6,6800, 7,5000, 8,9200, 11,5200, 14,3000, 15,6800 ou 18,9000 degrés  $\theta$ . Le polymorphe de monohydrate d'idazoxan de forme V est également caractérisé par un thermogramme d'analyse thermique différentielle présentant une valeur maximale unique à environ  $205,6 \pm 0,4$ .

L'invention fournit une méthode de synthèse du polymorphe d'idazoxan de forme I  
 20 selon un procédé comprenant les étapes suivantes : (i) réaction du catéchol et du 2-chloroacrylonitrile en présence de carbonate de potassium pulvérisé et d'un catalyseur, tel que le bromure de tétrabutylammonium, dans un mélange de toluène et de dioxane, (ii) évaporation du toluène et obtention d'un mélange racémique de 2-cyano-1,4-benzodioxane, (iii) cyclisation du 2-cyano-1,4-benzodioxane en présence d'éthylènediamine et d'acide  
 25 chlorhydrique, (iv) addition d'acide chlorhydrique pour cristalliser et éliminer l'éthylènediamine en excès, et (v) recristallisation de le chlorhydrate d'idazoxan dans de l'éthanol. C'est ainsi qu'est obtenu le polymorphe de forme I.

La présente invention fournit également une méthode de synthèse des polymorphes de l'idazoxan de formes III et IV selon un procédé comprenant les étapes suivantes : (i) réaction  
 30 du catéchol et du 2-chloroacrylonitrile en présence de carbonate de potassium pulvérisé et d'un catalyseur, tel que le bromure de tétrabutylammonium, dans un mélange de toluène et de dioxane, (ii) évaporation du toluène et obtention d'un mélange racémique de 2-cyano-1,4-benzodioxane, (iii) cyclisation du 2-cyano-1,4-benzodioxane en présence d'éthylènediamine et d'acide chlorhydrique, (iv) addition d'acide chlorhydrique pour cristalliser et éliminer  
 35 l'éthylènediamine en excès, (v) recristallisation de l'hydrochlorure d'idazoxan dans de l'éthanol, et (vi) purification de l'hydrochlorure d'idazoxan par recristallisation soit avec de

- 5 l'éthanol pour obtenir la forme III, soit avec du butanol-1 pour obtenir la forme IV. C'est ainsi que sont obtenus les polymorphes III et IV.

La présente invention fournit également une méthode de synthèse d'un monohydrate d'hydrochlorure d'idazoxan, désigné dans les présentes comme la forme V, selon un procédé comprenant les étapes suivantes : (i) réaction du catéchol et du 2-chloroacrylonitrile en  
10 présence de carbonate de potassium pulvérisé et d'un catalyseur tel que le bromure de tétrabutylammonium, dans un mélange de toluène et de dioxane, (ii) évaporation du toluène et obtention d'un mélange racémique de 2-cyano-1,4-benzodioxane, (iii) cyclisation du 2-cyano-1,4-benzodioxane en présence d'éthylènediamine et d'acide chlorhydrique, (iv)  
15 addition d'acide chlorhydrique pour cristalliser et éliminer l'éthylènediamine en excès, (v) recristallisation de l'hydrochlorure d'idazoxan dans de l'éthanol, et (vi) réampâtage en cinq volumes d'un mélange de 80 % d'acétone et de 20 % d'eau. C'est ainsi qu'est obtenu le monohydrate. L'invention englobe également les hydrates d'idazoxan et les compositions pharmaceutiques contenant de tels hydrates. Le terme « hydrate » recouvre, mais de façon non  
20 limitative, les héli-hydrates, monohydrates, dihydrates, trihydrates et autres substances du même genre.

La composition selon l'invention est administrée par voie orale, et est donc formulée sous une forme adaptée à l'administration orale, de préférence sous forme solide. Parmi les présentations orales solides adaptées, on peut citer : les comprimés, gélules, granules et autres présentations du même type. Les compositions pharmaceutiques adaptées à l'administration  
25 orale comprennent, outre les composés polymorphes de la présente invention, ou leurs mélange, leurs dérivés, leurs analogues, leurs sels ou hydrates pharmaceutiquement acceptables, un vecteur, un diluant ou un excipient également acceptable sur le plan pharmaceutique. Tout excipient inerte, communément utilisé comme vecteur ou diluant peut être utilisé dans les compositions de la présente invention, qu'il s'agisse, par exemple, des  
30 gommes, des amidons (par exemple amidon de maïs, amidon pré-gélatinisé), des sucres (par exemple lactose, mannitol, saccharose, dextrose), des matériaux cellulosiques (par exemple cellulose microcristalline), des acrylates (par exemple polyméthylacrylate), du carbonate de calcium, de l'oxyde de magnésium, du talc, ou des mélanges de ceux-ci. Un diluant préféré est le monohydrate de lactose. Lorsqu'elles se présentent sous la forme de comprimés solides,  
35 les compositions peuvent comprendre, en plus, un agent désintégrant (par exemple cellulose microcristalline), un lubrifiant (par exemple glycéryl béhénate) et un agent de glissement (par exemple dioxyde de silice colloïdal).

- 5 Dans un mode de réalisation préféré, la composition pharmaceutique comprend de le chlorhydrate d'idazoxan, du monohydrate de lactose, de la cellulose microcristalline, du glycéryl béhénate et du dioxyde de silice colloïdal. De manière plus préférée, la composition pharmaceutique comprend 10 % en poids d'hydrochlorure d'idazoxan, 61,46 % en poids de monohydrate de lactose, 26,34 % en poids de cellulose microcristalline, 2 % en poids de glycéryl béhénate et 0,2 % en poids de dioxyde de silice colloïdale.

Dans un mode de réalisation de la présente invention, la composition est formulée sous forme de comprimés qui possèdent de préférence une masse comprise entre 50 mg et 1000 mg, de préférence entre 50 et 600 mg, de manière plus préférée environ 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg ou environ 500 mg.

- 15 La présente invention englobe également des compositions pharmaceutiques comprenant une quelconque forme physique solide ou liquide de l'un quelconque des polymorphes de l'idazoxan décrits ici. Par exemple, les polymorphes de l'idazoxan peuvent se présenter sous une forme cristalline et avoir la taille de particule quelconque. Les particules des polymorphes de l'idazoxan peuvent être micronisées ou agglomérées, peuvent se présenter sous la forme de granules particulières, de poudres ou de toute autre forme physique solide; le mode de
- 20 réalisation préféré correspondant à une forme solide.

- Il est particulièrement avantageux de formuler les compositions orales sous forme posologique unitaire pour une administration plus facile et une posologie uniforme. La forme posologique unitaire comme utilisée ici renvoie à des unités physiquement discrètes, adaptées
- 25 à une posologie unitaire pour le sujet à traiter; chaque unité comprenant une quantité prédéterminée de composé actif calculée pour produire l'effet thérapeutique désiré en association avec le vecteur pharmaceutique requis. Les spécifications des formes posologiques unitaires de l'invention sont dictées par les caractéristiques uniques du composé actif et par l'effet thérapeutique spécifique devant être obtenu, ainsi que par les limitations inhérentes à l'art de la composition d'un tel composé actif pour le traitement des individus,
- 30 ces spécifications dépendant également directement des éléments précédents.

Les compositions pharmaceutiques peuvent être contenues dans un conditionnement, un emballage ou un appareil distributeur en même temps que la notice d'emploi.

- Avantageusement, les dits comprimés se présentent dans un conditionnement étanche,
- 35 qui peut être constitué par un pilulier en polypropylène ou en polyéthylène haute densité, un sachet en aluminium ou un blister « tout aluminium ».

Un aspect supplémentaire de la présente invention vise un procédé de fabrication desdites compositions par compression directe d'un mélange de poudre. Ce procédé de

5 fabrication est préféré à un procédé faisant intervenir une étape de granulation avec un liquide de mouillage car de façon surprenante un liant classique comme la povidone est incompatible avec ce principe actif. Alternativement, le procédé par compression directe comprend une  
10 étape de granulation sèche, par exemple par compactage, qui précède l'étape de compression. Dans le procédé de fabrication par compression, lequel le sel d'idazoxan a une granulométrie exprimée par son diamètre moyen compris entre 50 et 250 microns, de préférence compris  
entre 75 et 150 microns et plus particulièrement voisine de 100 à 125 microns. Par ailleurs, le sel d'idazoxan ou l'hydrate d'idazoxan a une densité vrac comprise entre 0,4 et 0,8 et préférentiellement comprise entre 0,5 et 0,7 et de manière encore plus préférée proche de 0,6.

La présente invention vise également l'utilisation desdites compositions pour la  
15 fabrication d'un médicament, notamment pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement des troubles du système nerveux central. De préférence, le médicament sous la forme d'un comprimé est destiné au traitement de la dépression, et/ou de la maladie de Parkinson, des désordres psychotiques sévères, tels la schizophrénie et les maladies schizo-  
affectives.

20 Selon un autre mode préféré de réalisation, le médicament est utilisé en association avec un second médicament, de préférence un neuroleptique atypique, pour le traitement des maladies mentales psychotiques sérieuses, notamment la schizophrénie et les maladies schizo-  
affectives. Pour une définition des neuroleptiques atypiques, voir les demande de brevet américain US60/398,718 et US60/398,719 déposées le 29 juin 2002. Parmi les neuroleptiques  
25 atypiques, il convient de citer l'olanzapine, la quétiapine, la rispéridone, la sertindole, la ziprasidone. De manière plus préférée, il s'agit de l'olanzapine. L'administration du dit premier médicament et du dit second médicament est réalisée de manière simultanée, séparée ou étalée dans le temps, dans n'importe quel ordre.

30 D'autres caractéristiques et avantages de l'invention apparaissent dans la suite de la description avec les exemples représentés ci-après. Dans ces exemples on se référera aux figures suivantes. Ces figures et exemples sont destinés à illustrer la présente invention et ne peuvent en aucun cas être interprétés comme pouvant en limiter la portée.

35

#### LEGENDES DES FIGURES

5 **FIGURE 1 :** Diffractogramme des rayons X pour le polymorphe du chlorhydrate d'idazoxan de forme I ;

**FIGURE 2 :** Diffractogramme des rayons X pour le polymorphe du chlorhydrate d'idazoxan de forme II ;

10 **FIGURE 3 :** Diffractogramme des rayons X pour le polymorphe du chlorhydrate d'idazoxan de forme III ;

**FIGURE 4 :** Diffractogramme des rayons X pour le polymorphe du chlorhydrate d'idazoxan de forme IV ;

**FIGURE 5 :** Diffractogramme des rayons X pour le monohydrate du chlorhydrate d'idazoxan de forme V ;

15 **FIGURE 6 :** Thermogramme d'analyse thermique différentielle pour le polymorphe du chlorhydrate d'idazoxan de forme I ; II, III, V ;

**FIGURE 7 :** Thermogramme d'analyse thermique différentielle pour le polymorphe du chlorhydrate d'idazoxan de forme IV ;

20

### EXEMPLES

#### Exemple N° 1 : Etude de stabilité des formulations contenant du chlorhydrate d'idazoxan.

25

Le chlorhydrate d'idazoxan appartient à la classe des alpha-2-antagoniste. Le nom chimique de cette molécule est 2-(2 imidazoliny)-1,4 benzodioxan hydrochloride, et sa formule développée est :  $C_{11}H_{12}N_2O_2$ , HCl.

30 L'idazoxan se présente sous la forme d'une poudre blanche à sensiblement blanche, légèrement hygroscopique, facilement soluble dans l'eau et le méthanol, soluble à assez soluble dans l'éthanol.

Du fait de sa légère hygroscopicité, elle doit être conservée en conditionnement étanche, à l'abri de l'humidité.

Durant tous les essais effectués, cette molécule présentait les caractéristiques suivantes :

35

- Teneur en chlorhydrate d'idazoxan comprise entre 99,0 et 101,0 %
- Teneur individuelle en impuretés connues  $\leq 0,2$  %
- Teneur individuelle en impuretés inconnues  $\leq 0,1$  %
- Teneur totale en impuretés  $\leq 1,0$  %

5

L'impureté principale du chlorhydrate d'idazoxan est appelée 791011 : 1,4-benzodioxane-2[(N-éthyl-2-amino)-carboxamide].

La stabilité du principe actif a été étudiée dans différentes conditions de stress :

- + 4°C dans un flacon fermé (référence)
- 10   ▪ 50 °C flacon ouvert
- 40 °C 30 % HR flacon ouvert
- 40 °C 75 % HR flacon ouvert

Quelles que soient les conditions, le chlorhydrate d'idazoxan ne subit aucun changement organoleptique et aucune instabilité chimique notable n'est observée, même pour des  
15 humidités relatives élevées (pourcentage en 791011  $\leq 0,03$  % et absence d'impuretés inconnues).

Des études de compatibilité ont été réalisées à 40 °C 75 % HR pendant 1 mois entre le chlorhydrate d'idazoxan et divers excipients classiques des formes sèches.

Les résultats obtenus sont exposés dans le tableau 1 ci-dessous et expriment la différence  
20 surprenante de comportement des mélanges binaires entre le contrôle juste après fabrication et le contrôle après 1 mois en condition stressante alors que le principe actif seul est parfaitement stable.



5 Tableau 1

Excipient	Ratio Principe actif/Excipient	% 791011	Fonction
Lactose monohydraté	1/4	0,1	Diluants
Lactose anhydre	1/4	0,3	
Mannitol	1/4	0,3	
Sorbitol	1/4	40,8	
Cellulose microcristalline	1/2	3,7	Diluant/Liant/désintégrant
Carboxyméthylcellulose calcique	1/2	4,4	Désintégrant
Povidone	4/1	8,5	Liant
Hydropropylméthylcellulose (HPMC)	4/1	1,5	Liant
Stéarate de magnésium	4/1	17,0	Lubrifiant
Talc	4/1	1,0	Antiadhérent

Les excipients les plus compatibles avec le chlorhydrate d'idazoxan sont le lactose, le mannitol, la cellulose microcristalline et l'HPMC. Cette étude montre la grande réactivité du chlorhydrate d'idazoxan en présence d'excipients, classiquement utilisés en formulation pharmaceutique.

Pour réaliser les premières formules de cette molécule, une forme gélule classique à base de gélatine a été développée.

Le lactose ou le mannitol ont été utilisés comme diluants en raison des résultats des compatibilités binaires. Ces diluants ont été associés à des excipients classiques de lubrification : talc et stéarate de magnésium.

Ces formules ont été lubrifiées par du talc et du stéarate de magnésium malgré le résultat négatif obtenu avec le stéarate de magnésium, ceci afin de confirmer cette incompatibilité au taux réel d'utilisation du stéarate de magnésium.

- 5 Les gélules fabriquées ont été conditionnées en conditionnement étanche (pilulier polypropylène) en raison de la légère hygroscopicité du principe actif et du risque d'ouverture de cycle avec la formulation de l'impureté 791011 (produit lui-même réactif).

La composition des formules réalisées est présentée dans le tableau 2 ci-dessous :

10 *Tableau 2*

Composant	Formule 1	Formule 2	Formule 3	Fonction
Chlorhydrate d'idazoxan	20 mg	20 mg	20 mg	Principe actif
Lactose anhydre	130,2 mg	0	0	Diluants
Lactose monohydraté	0	0	158 mg	
Mannitol	0	130,2 mg		
Cellulose microcristalline	0	0	20 mg	
Stéarate de magnésium	0,8 mg	0,8 mg	2 mg	Lubrifiant
Talc	4,0 mg	4,0 mg	0	
Gélules taille 3				

Après 1 mois de stabilité en pilulier à 40 °C 75 % HR, les analyses montrent un taux de produit de dégradation rédhitoire (cf. Tableau 3 ci-dessous) :

15

*Tableau 3*

	Formule 1	Formule 2	Formule 3
Pourcentage de 791011	3,0 %	2,0 %	2,9 %

- 5 Il n'est donc pas possible de formuler le chlorhydrate d'idazoxan dans une formulation simple en gélules ; a posteriori, il a été démontré que ce principe actif est incompatible avec la gélatine.

De plus, les formules démontrent l'incompatibilité du stéarate de magnésium.

- 10 La formulation en comprimé s'avère nécessaire afin d'assurer une stabilité satisfaisante du principe actif. Par ailleurs, une alternative au stéarate de magnésium a été identifiée avec le béhénate de glycérol.

Afin d'assurer une bonne homogénéité de répartition du principe actif et ceci le plus indépendamment possible des caractéristiques physiques du principe actif et des excipients, la fabrication de comprimé par granulation humide est étudiée dans un premier temps.

- 15 La granulation humide a été effectuée dans un mélangeur granulateur haute vitesse avec de l'eau. Les granulés obtenus sont séchés en lit d'air fluidisé puis calibrés sur une grille de 0,4 mm.

Deux modes opératoires ont été retenus :

- 20     ▪ Soit granulation de la totalité du diluant, du liant/délitant et du principe actif. Après granulation, séchage et tamisage, la lubrification est effectuée par mélange du grain avec le lubrifiant.
- Soit granulation de la moitié du diluant, de la moitié du liant/délitant avec la totalité du principe actif. Après granulation, séchage et tamisage, mélange du grain avec l'autre moitié du liant/désintégrant et du diluant puis ajout du lubrifiant en dernier et mélange.

- 25 Les comprimés ont ensuite été conditionnés en blisters tout aluminium ou en piluliers étanches.

Les formules mises en œuvre et les résultats pharmacotechniques sont respectivement décrits dans les tableaux 5 et 6 ci-dessous :

5 Tableau 4

Matière première	Formule 4	Formule 5	Formule 6	Formule 7
Chlorhydrate d'idazoxan	20 mg (5 %)	20 mg (10 %)	30 mg (10 %)	30 mg (20 %)
Diluant : lactose	332 mg	156 mg	205 mg	104 mg
Lubrifiant : béhénate de gly��rol	8 mg	4 mg	5 mg	4 mg
Liant/désintégrant : cellulose microcristalline	40 mg (10 %)	20 mg (10 %)	60 mg (20 %)	21 mg (15 %)
TOTAL	400 mg	200 mg	300 mg	140 mg

La granulation a été effectuée avec 10 % de liquide de mouillage par rapport à la masse totale du comprimé.

Tableau 5

Matière première	Formule 4	Formule 5	Formule 6	Formule 7
% 791011	4,54 %	0,44 %	5,2 %	< 0,2 %
Dureté	30 N	40 N	40 N	Nulle
Clivage	-	-	-	+++

10

Des études complémentaires menées avec une formule qualitativement équivalente à la formule 5 ont montré qu'une teneur de 10 % de chlorhydrate d'idazoxan par rapport à la masse totale du comprimé, associée à une teneur de 10 % de cellulose microcristalline, était celle qui permettait d'obtenir le meilleur compromis entre la dureté des comprimés et le

15

clivage lors de la compression. Les résultats obtenus en faisabilité (dureté et clivage) sont satisfaisants dans la fourchette de 5 à 10 % de chlorhydrate d'idazoxan, associés à 8 %    15 % de liant/désintégrant, type cellulose microcristalline.

5

Ainsi, des expériences ont été poursuivies jusqu'à l'optimisation de la formulation N°5 ; dans ce but deux quantités de liquide de mouillage ont été testées : 5 % et 20 %.

- Formule 8 : 5 % de liquide de mouillage
- 10    ▪ Formule 12 : 20 % de liquide de mouillage

Les résultats concernant ces formules sont exprimés dans le tableau 6 ci-dessous. Le taux d'impureté a été déterminé après un mois à 40 °C 75 % HR.

15    *Tableau 6*

% de liquide de mouillage	Taux d'impureté 791011	Dureté	Clivage	CV de teneur
5 % (formule 5bis)	1,5 %	20 N	+++	8 %
20 % (formule 5ter)	2,3 %	20 N	-	7 %

Le taux de dilution étudié de principe actif (10 %) ne permet pas d'atteindre des homogénéités de mélange satisfaisantes (coefficient de variation de teneur > 6 %), ceci de 5 % à 20 % d'eau utilisée en mouillage lors de la granulation.

- 20    De plus, les taux de dégradation obtenus restent, quoique légèrement inférieurs, comparables à ceux obtenus avec les formules testées en gélule (compris entre 1,5 % et 2,3 % en produit 791011).

- Au niveau de la fabrication de comprimés, le procédé alternatif à la granulation humide est la compression directe . Compte tenu des résultats obtenus en granulation il est donc logique
- 25    d'étudier les possibilités de ce procédé concernant le chlorhydrate d'idazoxan

Les caractéristiques pharmacotechniques du principe actif sont les suivantes :

- Masse volumique vrac comprise entre 0,5 g/ml et 0,8 g/ml
- Diamètre moyen compris entre 100 et 300 µm
- Aptitude favorable à la compression : sur une machine à comprimer alternative, si une
- 30    force de 10000 Newtons est appliquée, la dureté des comprimés obtenus avec du

- 5 principe actif pur (Volume = 1 cm<sup>3</sup>) est comprise entre 10 N et 30 N sur un format rond d'1 cm<sup>2</sup> de surface

Les formules mises en œuvre sont présentées dans le tableau 7 ci-dessous :

Tableau 7

<b>Matières premières</b>	<b>Formule 8</b>	<b>Formule 9</b>	<b>Formule 10</b>	<b>Formule 11</b>	<b>Fonction</b>
Chlorhydrate d'idazoxan	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	Principe actif
Lactose monohydraté	158 mg	152 mg	0	122,92 mg	Diluant
Mannitol	0	0	158 mg	0	
Cellulose microcristalline	20 mg	20 mg	20 mg	52,68 mg	Liant/désintégrant
Bénéhate de glycérol	0	8 mg	0	4 mg	Lubrifiant
Stéarate de magnésium	2 mg	0	2 mg	0	Lubrifiant
Silice colloïdale anhydre	0	0	0	0,4 mg	Agent d'écoulement
TOTAL	200 mg				

10

Les comprimés obtenus ont été conditionnés en blister étanche (tout aluminium).

Le tableau 8 ci-dessous décrit les résultats pharmacotechniques obtenus après fabrication, ainsi que le pourcentage d'impureté retrouvé après 1 mois à 40 °C 75 HR.

5

Tableau 8

Résultats	Formule 8	Formule 9	Formule 10	Formule 11
Dureté (format D8R10)	20 Newtons	21 Newtons	25 Newtons	50 Newtons
Clivage	++	++	+++	+
Collage	+	++	+++	+
C.V. de teneur	5,1 %	8 %	7,4 %	4,1 %
% impureté 791011	1,78 %	2,41 %	1,12 %	1,03 %

La formule 11 a la meilleure dureté, présente le plus faible taux d'impureté et a donc été retenue.

- 10 Les formules 8, 9, 10 ont des duretés trop faibles pour pouvoir envisager une fabrication industrielle sur machine rotative. De plus, le clivage et le collage constatés sont rédhibitoires. Cette formule 11 obtenue par compression directe est donc le meilleur compromis pour atteindre une faisabilité technique de la forme en compression directe et une stabilité satisfaisante du principe actif.
- 15 La stabilité est également satisfaisante par un conditionnement étanche type blister aluminium 45 µm operculé par un aluminium de 20 µm (voir tableau 9 ci-après).

## 5 Tableau 9

Stabilité 24 mois Formule 11						
Condition : 25 °C 60 % Humidité Relative						
	0 mois	1 mois	3 mois	6 mois	12 mois	24 mois
Teneur en chlorhydrate d'idazoxan (mg/comprimé)	19,51	19,66	20,00	19,88	18,84	19,16
Pourcentage de produit de dégradation 791011	0,24	0,66	0,74	1,06	1,19	1,64

**Exemple 2 : Exemples de formulations**

10

**Formulation 1 :**

Chlorhydrate d'idazoxan	5 %
Cellulose microcristalline	10 %
Béhenate de glycérol	5 %
15 Silice colloïdale	0,1 %
Lactose monohydraté	QSP 100 %

Cette formule permet de fabriquer des comprimés titrant entre 10 mg et 30 mg de chlorhydrate d'idazoxan conditionnés en blisters tout aluminium.

20

**Formulation 2 :**

Chlorhydrate d'idazoxan	5 %
Cellulose microcristalline	40 %
25 Béhenate de glycérol	1 %
Silice colloïdale	0,1 %
Lactose monohydraté	QSP 100 %



- 5 Cette formule permet de fabriquer des comprimés titrant entre 10 mg et 30 mg de chlorhydrate d'idazoxan conditionnés en blisters tout aluminium.

**Formulation 3 :**

10	Chlorhydrate d'idazoxan	5 %
	Cellulose microcristalline	40 %
	Béhenate de glycérol	5 %
	Silice colloïdale	0,5 %
	Lactose monohydraté	QSP 100 %

15

Cette formule permet de fabriquer des comprimés titrant entre 10 mg et 30 mg de chlorhydrate d'idazoxan conditionnés en blisters tout aluminium.

**Formulation 4 :**

20

	Chlorhydrate d'idazoxan	20 %
	Cellulose microcristalline	10 %
	Béhenate de glycérol	5 %
	Silice colloïdale	0,1 %

25	Lactose monohydraté	QSP 100 %
----	---------------------	-----------

Cette formule permet de fabriquer des comprimés titrant entre 10 mg et 30 mg de chlorhydrate d'idazoxan conditionnés en blisters tout aluminium.

30

**Formulation 5 :**

	Chlorhydrate d'idazoxan	20 %
	Cellulose microcristalline	40 %
	Béhenate de glycérol	2 %
35	Silice colloïdale	0,1 %
	Lactose monohydraté	QSP 100 %

- 5 Cette formule permet de fabriquer des comprimés titrant entre 10 mg et 30 mg de chlorhydrate d'idazoxan conditionnés en blisters tout aluminium.

**Formulation 6 :**

10	Chlorhydrate d'idazoxan	20 %
	Cellulose microcristalline	40 %
	Béhenate de glycérol	5 %
	Silice colloïdale	0,1 %
	Lactose monohydraté	QSP 100 %

15

Cette formule permet de fabriquer des comprimés titrant entre 10 mg et 30 mg de chlorhydrate d'idazoxan conditionnés en blisters tout aluminium.

**Formulation 7 :**

20

	Chlorhydrate d'idazoxan	10 %
	Cellulose microcristalline	26,34 %
	Béhenate de glycérol	2 %
	Silice colloïdale	0,2 %
25	Lactose monohydraté	QSP 100 %

Cette formule permet de fabriquer des comprimés titrant entre 10 mg et 30 mg de chlorhydrate d'idazoxan conditionnés en blisters tout aluminium.

- 30 NB : Les résultats des analyses physico-chimiques de ces comprimés exemplifiés (formulations 1 à 7), fabriqués sur machine rotative industrielle, après mise en conditionnement étanche, ont montré :

- un temps de désagréation des comprimés inférieur à 15 minutes juste après fabrication et au cours du temps
- 35 ▪ un pourcentage de principe actif dissous supérieur à 80 % en 30 minutes après fabrication et au cours du temps
- des C.V. de teneur inférieurs à 6 %

- 5
- une teneur moyenne des comprimés à  $\pm 5\%$  du dosage théorique en principe actif
  - une bonne stabilité au cours du temps, la somme des impuretés étant inférieure à 2 % après 24 mois à 25 °C 60 HR
  - une bonne qualité microbiologique après fabrication et au cours du temps

10

**Exemple 3 : Profil de dégradation et stabilité**

Une étude de photostabilité selon les critères ICH n'a montré aucune dégradation.

Par ailleurs, une étude de stabilité en condition long terme et accélérée a été réalisée, et le tableau 10 montre la stabilité à long terme du polymorphe de forme I :

15 *Tableau 10 : stabilité à long terme (en mois)*

Lot de la forme I	25°C/60%HR <sup>1</sup>	30°C/70%HR	40°C/75%HR
OP2	24	24	9
500	24	24	6
501	24	24	6
503	9	6	6
504	9	6	6

<sup>1</sup> HR = humidité relative

**Exemple 4 : Analyse de la solubilité du polymorphe de forme I**

20 Le tableau 13 montre la solubilité du polymorphe de forme I dans divers solvants.

*Tableau 13*

Lot de la forme I	Eau	Ethanol	Acétate d'éthyl
OP2	Librement soluble	Soluble	Pratiquement insoluble
500	Librement soluble	Soluble	Pratiquement insoluble
501	Librement soluble	Soluble	Pratiquement insoluble
503	Librement soluble	Soluble	Pratiquement insoluble
504	Librement soluble	Soluble	Pratiquement insoluble
507	Librement soluble	Modérément soluble	Pratiquement insoluble
508	Librement soluble	Soluble	Pratiquement insoluble

## 5 Exemple 5 : Procédés de synthèse

### 5.1. Procédés de synthèse du chlorhydrate d'idazoxan de l'art antérieur

Le chlorhydrate d'idazoxan peut être synthétisé selon la méthode publiée décrite ci-dessous :

*Préparation de chlorhydrate de 2-[2-(1,4-benzodioxanyl)]-2-imidazoline.* Une solution de méthoxyde de sodium (1,45 g) dans du méthanol (20 ml) est ajoutée en l'espace d'une minute à une solution agitée de 2-cyano-1,4-benzodioxane (145 g) dans du méthanol (870 ml) à température ambiante. Après agitation pendant encore 4 heures à température ambiante, la solution est refroidie et de l'éthylènediamine (64,7 g) est ajoutée goutte à goutte à la température de 5°C. Une solution de chlorure d'hydrogène dans du méthanol (134 g de solution contenant 34,8 g de chlorure d'hydrogène) est alors ajoutée à la solution agitée en l'espace de 2 heures et à la température de 5°C. Après encore 20 heures à 0-10°C, le dihydrochlorure d'éthylènediamine précipité est éliminé par filtration et le filtrat est réduit à 300 g sous vide à 40°C. Du dihydrochlorure d'éthylènediamine est encore éliminé et le filtrat restant est soumis à évaporation sous vide à 40°C jusqu'à séchage complet. Le résidu solide (225 g) est agité avec du dichlorométhane (1,1 litres) et le chlorure d'hydrogène sec est mis à barboter à 5-10°C jusqu'à obtention d'un léger excès. Le produit brut est ensuite éliminé par filtration (172 g) et combiné avec une seconde récolte (24 g) obtenue par concentration du filtrat sous vide à 40°C. La cristallisation de ces deux récoltes à partir de l'éthanol avec filtration à chaud et concentration du filtrat sous vide jusqu'à obtention de 384 g donne un produit cristallin blanc cassé (175,5 g, 81 %), point de fusion 207-208°C. Si l'éthylènediamine et le chlorure d'hydrogène sont ajoutés dans l'ordre inverse dans le méthanol, on obtient un rendement similaire.

### 5.2.- Procédés de synthèse du chlorhydrate d'idazoxan avec polymorphes

Le chlorhydrate d'idazoxan comprenant un polymorphe de l'une quelconque des formes I peut être synthétisé selon la méthode décrite ci-dessous.:

(a) *Etape 1.* La première étape consiste en l'obtention de 2-cyano-1,4-benzodioxane à partir de la réaction du catéchol et du 2-chloroacrylonitrile en présence de carbonate de potassium pulvérisé et d'un catalyseur, le bromure de tétrabutylammonium, dans un mélange de toluène et de dioxane. La réaction est réalisée à une température comprise entre 80 et 90°C. Après une double décoloration, le toluène s'évapore et on obtient un extrait huileux de 2-cyano-1,4-benzodioxane sous forme racémique.

5 (b) *Etape 2.* En présence de méthoxyde de sodium, le 2-cyano-1,4-benzodioxane donne un imidate non isolé, qui est encore cyclisé en idazoxan en présence d'éthylènediamine et d'acide chlorhydrique. L'excès d'éthylènediamine est cristallisé par addition d'acide chlorhydrique, puis éliminé par filtration. La recristallisation de le chlorhydrate d'idazoxan est réalisée dans de l'éthanol. La substance médicamenteuse obtenue correspond à la forme I  
10 racémique.

Une étape de purification supplémentaire à l'aide de différents solvants permet d'obtenir différents polymorphes de le chlorhydrate d'idazoxan.

(c) *Etape 3 – Purification.* La purification du composé final est possible quand l'un  
15 quelconque de ses attributs ne respecte pas les spécifications.

Pour les impuretés telles que la cendre sulfatée, les métaux lourds et le contenu en éthylènediamine, le retraitement consiste en un retour à la base suivi d'un lavage liquide-liquide avant le retour à la forme hydrochlorure. Une recristallisation est alors réalisée.

En cas de non-conformité en relation avec la clarté de la solution, la coloration de la  
20 solution, le pH de la solution, le contenu en 2-chloroacrylonitrile et les substances associées (chromatographie liquide haute pression), le retraitement consiste en une recristallisation.

En cas de non-conformité en relation avec le contenu en eau et les solvants résiduels, le séchage est poursuivi.

Cette étape de purification/recristallisation peut être réalisée au moyen des solvants  
25 suivants : acétonitrile, n-propanol, méthanol, éthanol, butanol-1 et n-butanol.

La forme III est obtenue par recristallisation de la forme I avec de l'éthanol.

La forme IV est obtenue par recristallisation de la forme I avec du butanol-1.

Un monohydrate de chlorhydrate d'idazoxan (forme V) est obtenu par réempâtage de la forme I dans 5 volumes d'un mélange acétone-eau.

30

#### **Exemple 6 : Analyse cristallographique par diffraction des rayons X sur poudre sur les polymorphes I à V de l'idazoxan**

Une cristallographie par diffraction des rayons X sur poudre a été réalisée sur les formes I à V de l'idazoxan obtenues conformément au procédé de la présente invention comme détaillé  
35 dans le tableau 12 ci-dessous.

- 5 *Tableau 12 : échantillons de polymorphes de l'idazoxan analysés par cristallographie par diffraction des rayons X sur poudre*

Echantillon de polymorphes	Procédé
Forme I	Exemples 5.1 et 5.2
Forme II	Exemple 5.1
Forme III	Exemple 5.2 (éthanol)
Forme IV	Exemple 5.2 (butanol-1)
Forme V	Exemple 5.2 (eau acétone)

10 Les échantillons ont été analysés au moyen d'un appareil Philips PW 1730 équipé d'un goniomètre horizontal CGR de type C et d'une anticathode Cu ( $\lambda=1,54051 \text{ \AA}$ ), fonctionnant à 40 kV et 20 mA.

La préparation de l'échantillon a été réalisée selon la procédure standard d'exploitation, conformément aux instructions du fabricant, en utilisant une plaque porte-échantillons sans parasites. Les échantillons ont été analysés suite à un léger broyage au mortier et au pilon pour garantir une bonne homogénéité.

15 Il a été observé que la fusion et la décomposition de le chlorhydrate d'idazoxan ne permettent pas une étude thermo-analytique des polymorphes dans cette plage de température. Seule la cristallographie par diffraction des rayons X peut permettre la découverte de différentes formes cristallines.

20 La figure 1 représente le diffractogramme des rayons X pour le polymorphe de l'idazoxan de forme I, fabriqué conformément au procédé de la présente invention (exemple 5.2); la figure 2 représente le diffractogramme des rayons X pour le polymorphe de l'idazoxan de forme II, fabriqué selon l'art antérieur (exemple 5.1); les figures 3 et 4 représentent le diffractogramme des rayons X pour les polymorphes de l'idazoxan de forme III et IV, respectivement (exemple 5.2); et la figure 5 représente le diffractogramme des rayons X pour le polymorphe de l'idazoxan de forme V (exemple 5.2). Les données correspondant aux diffractogrammes des rayons X sont présentées dans les tableaux 13 à 17 ci-dessous :

5 *Tableau 13 : polymorphe de l'idazoxan de forme I*

Pic	Thêta (degré)	D (A)	Pic	Thêta (degré)	D (A)
1	4,0200	10,9872	10	12,1400	3,6626
2	6,6400	6,6613	11	12,3800	3,5927
3	6,9000	6,4115	12	12,9800	3,4293
4	7,0800	6,2493	13	13,3000	3,3482
5	8,0800	5,4801	14	13,5200	3,2947
6	9,0000	4,9238	15	14,9000	2,9956
7	9,9600	4,4534	16	15,0600	2,9645
8	10,8400	4,0956	17	15,2400	2,9303
9	11,7200	3,7919	18	21,4000	2,1110

10

*Tableau 14 : polymorphe de l'idazoxan de forme II*

Pic	Thêta (degré)	D (A)	Pic	Thêta (degré)	D (A)
1	4,7400	9,3213	8	12,3000	3,6157
2	5,7200	7,7283	9	12,9400	3,4397
3	6,6800	6,6216	10	13,5400	3,2899
4	7,5000	5,9012	11	14,3000	3,1185
5	8,9200	4,9676	12	15,6800	2,8500
6	9,9600	4,4534	13	16,8600	2,6557
7	11,5200	3,8569	14	18,9000	2,3779

5 Tableau 15 : polymorphe de l'idazoxan de forme III

Pic	Thêta (degré)	D (A)	Pic	Thêta (degré)	D (A)
1	4,0400	10,9329	11	10,8200	4,1031
2	4,7000	9,4004	12	11,4600	3,8768
3	5,7400	7,7014	13	11,6400	3,8176
4	6,6200	6,6814	14	12,3200	3,6099
5	6,9200	6,3930	15	12,9400	3,4397
6	7,4600	5,9326	16	13,5400	3,2899
7	8,0400	5,5072	17	14,2400	3,1313
8	8,7800	5,0462	18	15,0600	2,9645
9	8,9800	4,9347	19	15,6200	2,8607
10	9,9800	4,4445	20	16,8400	2,6588

Tableau 16 : polymorphe de l'idazoxan de forme IV

Pic	Thêta (degré)	D (A)	Pic	Thêta (degré)	D (A)
1	4,8000	9,2050	10	11,4000	3,8969
2	5,9000	7,4933	11	11,9000	3,7354
3	6,8400	6,4675	12	12,2200	3,6390
4	7,3200	6,0454	13	12,6800	3,5090
5	8,0800	5,4801	14	13,8400	3,2200
6	8,6600	5,1156	15	14,4200	3,0930
7	9,4600	4,6864	16	14,9800	2,9799
8	9,6800	4,5809	17	18,1000	2,4793
9	11,1600	3,9796			



5 *Tableau 17 : monohydrate d'idazoxan de forme V*

Pic	Thêta (degré)	D (Å)	Pic	Thêta (degré)	D (Å)
1	5,0400	8,7677	9	12,9200	3,4449
2	5,8400	7,5700	10	13,7400	3,2430
3	7,9400	5,5761	11	13,9400	3,1973
4	9,2800	4,7765	12	14,5200	3,0722
5	9,4400	4,6963	13	14,8200	3,0114
6	10,1200	4,3837	14	15,2800	2,9228
7	12,0200	3,6986	15	16,2800	2,7477
8	12,5600	3,5420	16	16,7400	2,6742

Ces résultats reflètent la structure cristalline des polymorphes.

Le degré de cristallinité différent des différentes formes examinées a donné une modulation importante des intensités, surtout avec l'intensité sensiblement modifiée des rayons X à 4,02 degrés  $\theta$ . Les diffractogrammes des formes II, III et IV sont visiblement différents les uns des autres. Par exemple, le diffractogramme de la forme II possède trois pics de diffraction à 5,52, 7,5 et 11,52 degrés  $\theta$ . Le pic à 4,04 degrés  $\theta$ , caractéristique de la forme III, n'existe pas dans le diffractogramme de la forme II. La forme III présente un pic de diffraction à 4,70 degrés  $\theta$ , qui n'existe pas dans le diffractogramme de la forme IV. La forme IV présente deux pics à 8,78 et 8,98 degrés  $\theta$ , qui n'existent pas dans le diffractogramme de la forme III. Le diffractogramme de la forme V est également unique et facile à distinguer des autres.

#### 20 Exemple 7 : Analyse thermique différentielle sur les polymorphes I à V de l'idazoxan

L'analyse thermique différentielle a été réalisée sur les polymorphes d'idazoxan de forme I à V obtenus conformément au procédé de la présente invention (exemple 5.2).

25 Les échantillons ont été placés dans des récipients en aluminium fermés et sertis. Trois échantillons de 4 mg de chacune des formes I à V ont été analysés. Les températures de début de fusion ont été déterminées conformément aux directives de l'IUPAC en mesurant la température à l'intersection de la ligne de base étendue (portion linéaire de la courbe de

5 l'analyse thermique différentielle) avec la tangente de la pente la plus raide du flanc antérieur du pic. Les températures finales correspondent au sommet des pics. Le matériel a été calibré en utilisant l'enthalpie de fusion de l'indium (28,5 J/g) comme valeur de référence. Les échantillons ont été soumis à deux analyses à 10°C/mn de 30 à 240°C et de 150 à 240°C. L'objectif de la seconde analyse était de déterminer avec précision les températures de début  
10 et de fin de fusion. A cet effet, quatre déterminations ont été réalisées pour chaque échantillon et la moyenne de ces valeurs, de même que l'erreur relative, ont été calculées au moyen des tables de Student-Fischer ( $t = 3,182$  pour  $P=0,05$ ). Les enthalpies ont été calculées de la même manière, mais sur la base de cinq déterminations ( $t=2,776$ ,  $P=0,05$ ).

15 Une analyse thermogravimétrique a été réalisée sur 9,888 mg de monohydrate d'idazoxan de forme V de 30 à 400°C, sous azote, à 10°C/mn.

Les figures 6 et 7 représentent des thermogrammes représentatifs d'analyse thermique différentielle (comme mesuré par l'appareil cité ci-dessus) pour les formes I à V de l'idazoxan fabriquées conformément aux procédés de la présente invention.

20 Aucune transformation solide-solide n'a été observée dans aucun échantillon pendant l'augmentation de température avant la fusion.

Les résultats des échantillons multiples sont présentés dans le tableau 18 :

Tableau 18 : analyse thermique différentielle

Polymorphe	Température de début (°C)	Pics de température (°C)
Forme I	$199.3 \pm 0.3$	$207.5 \pm 0.2$
Forme II	$198.1 \pm 0.5$	$203.9 \pm 0.4$
Forme III	$196.9 \pm 0.3$	$203.8 \pm 0.5$
Forme IV	$200.4 \pm 0.3$	$205.3 \pm 0.5$
Forme V	$201 \pm 0.4$	$205.6 \pm 0.4$

25

Comme en témoignent les données présentées ici, les formes I à V de l'idazoxan présentent des thermogrammes d'analyse thermique différentielle uniques.

30 Le monohydrate d'idazoxan de forme V présente un pic endothermique indiquant la perte d'une molécule d'eau à  $87,5 \pm 0,4^\circ\text{C}$  avec une enthalpie de déshydratation de  $207,6 \pm 5,6$  J/g. Un second pic endothermique débute à  $201 \pm 0,4^\circ\text{C}$  et se termine à  $205,6 \pm 0,4^\circ\text{C}$ , ce qui correspond au point de fusion de l'échantillon et se trouve dans la plage de décomposition

- 5 de la molécule. Cette décomposition se manifeste par un pic exothermique après fusion se situant autour de 220°C.

Selon le régime de chauffe, c'est à dire la fréquence du balayage, à laquelle l'analyse thermique différentielle est réalisée, les normes de calibrage utilisées, le calibrage de l'appareil, l'humidité relative et la pureté chimique, les endothermes des différents polymorphes de l'idazoxan analysés peuvent varier. Pour un quelconque échantillon donné, l'endotherme observé peut également différer d'un appareil à l'autre, mais il restera généralement dans les plages définies dans les présentes pourvu que les appareils soient calibrés de façon similaire.

## 15 **Exemple 8 :**

### **8.1. Racémisation de l'idazoxan *in vitro***

Une asymétrie au niveau de la position C2 de la molécule d'idazoxan donne naissance à deux énantiomères, les formes R(-) et S(+). La labilité du proton dans cette position permet une interconversion spontanée entre les deux formes. Des méthodes relevant de la chimie physiologique, de la biochimie et de la biologie ont été utilisées pour étudier la racémisation de l'idazoxan *in vitro*.

La labilité du proton C2 a été étudiée par spectroscopie par résonance magnétique nucléaire de façon à suivre l'échange proton-deutérium dans un tampon phosphaté physiologique (pH 7,4) à 37°C. Environ 50 % de l'échange s'est produit à l'issue de 80 minutes et l'échange était pratiquement achevé au bout de 4 heures.

La racémisation des deux énantiomères dans un tampon phosphaté (pH 7,4) à 25 et 37°C a été étudiée par chromatographie liquide haute pression. La cinétique de racémisation des deux énantiomères s'est révélée identique, avec une demi-vie de racémisation d'environ 5 heures à 25°C et 1 heure à 37°C.

Les valeurs de liaison des  $\alpha_2$ -adrénorécepteurs pour les deux énantiomères ont été évaluées au moyen de tissu cortical de rat. En outre, l'activité biologique a été évaluée par l'inhibition de l'hypothermie induite par le guanabenz chez les souris. Initialement, la forme S(+) a montré une affinité de liaison dix fois supérieure à celle de la forme R(-) et s'est révélée 15 fois plus efficace dans l'antagonisme de l'hypothermie. Toutefois, une pré-incubation dans un tampon à 37°C pendant 1 h 30 pour le test de liaison et pendant 4 heures dans le modèle de comportement, a permis de conclure qu'il n'existait pas de différence perceptible d'activité entre les deux énantiomères, ce qui indique que l'équilibre de la racémisation avait bien été atteint.

5

## 8.2- Pharmacocinétique des énantiomères de l'idazoxan

Des sujets masculins, jeunes et en bonne santé, ont été répartis au hasard pour recevoir une dose unique de chacune des substances suivantes à une occasion : 20 mg de racémate d'idazoxan (polymorphe de forme I) ; 10 mg de l'énantiomère R(-) ; 10 mg de l'énantiomère S(+). Les paramètres pharmacocinétiques pour chaque énantiomère sont présentés ci-dessous dans les tableaux 19 et 20.

Tableau 19 : Paramètres pharmacocinétiques de l'idazoxan R(-) suite à une seule administration du racémate (20 mg) ou de l'énantiomère seul (10 mg)

Elément reçu	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (heure)	AUC <sub>0-∞</sub> ng.h/mL	t <sub>1/2</sub> (heure)	CL <sub>tot</sub> /F (L/h)	V <sub>d</sub> /F (L)
Racémate	11.9±4.6	2.1±0.7	58±23	3.3±0.4	170±76	789±315
idazoxan R(-)	10.2±3.9	2.5±0.5	43±19	3.1±0.6	230±92	988±293
idazoxan S(+)	1.3±0.7	3.7±0.5	11±6	3.7±0.4	n.a.	n.a.

15 n.a.: Non applicable

Tableau 20 : Paramètres pharmacocinétiques de l'idazoxan S(+) suite à une seule administration du racémate (20 mg) ou de l'énantiomère seul (10 mg)

Elément reçu	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (heure)	AUC <sub>0-∞</sub> ng.h/mL	t <sub>1/2</sub> (heure)	CL <sub>tot</sub> /F (L/h)	V <sub>d</sub> /F (L)
Racémate	8.3±3.6	2.1±0.7	44±21	3.3±0.4	245±136	1137±54 0
idazoxan R(-)	1.6±1.0	4.0±0	14±8	4.1±0.5	n.a.	n.a.
idazoxan S(+)	7.2±5.1	2.1±0.8	27±13	7.8±0.5	397±205	1515±69 2

n.a.: Non applicable

20

Les résultats indiquent que les formes R(-) et S(+) de l'idazoxan présentent des caractéristiques pharmacocinétiques différentes. L'énantiomère S(+) présente une clairance apparente et une distribution environ 1,5 fois supérieures à l'énantiomère R(-), mais un t<sub>1/2</sub> similaire, entraînant des niveaux de R(-) plus élevés dans le plasma.

5 Les deux énantiomères sont convertis l'un en l'autre selon un processus lent et limité ( $T_{\max}$  d'environ 4 heures ;  $t_{1/2}$  de conversion de R(-) en S(+) de 5 heures et de S(+) en R(-) de 4 heures), la formation de R(-) étant légèrement supérieure à celle de S(+). Les caractéristiques pharmacocinétiques de chaque énantiomère, après administration du racémate, combinent les caractéristiques pharmacocinétiques de l'énantiomère déterminées  
10 après administration de l'énantiomère isolément, suggérant qu'aucune interaction ne se produit entre les énantiomères lorsqu'ils sont administrés ensemble. Les concentrations en S(+) et R(-) culminent et déclinent à un rythme similaire et R(-) circule en plus grande proportion que S(+). Les trois médicaments administrés ont tous été bien tolérés.

15

**Exemple 9 : Utilisation de l'idazoxan comme médicament pour le traitement de la schizophrénie**

L'idazoxan a fait l'objet d'une étude en double-aveugle, avec un placebo comme témoin, chez 17 patients souffrant de schizophrénie ou de troubles schizoaffectifs, considérés  
20 comme rebelles au traitement avec les neuroleptiques classiques (R.E. Litman, W.W. Hong et al., J. Clin. Psychopharmacol. Août ; 13(4) : 264-7 (1993) ; R.E. Litman, T.P. Su et al., Br. J. Psychiatry. Mai ; 168(5) : 571-9 (1996)).

Les traitements des patients ont été modifiés de façon à les stabiliser pendant au moins 2 semaines avec de l'hydrochlorure de fluphénazine, du mésylate de benzotropine étant utilisé  
25 pour maîtriser les symptômes extrapyramidaux (l'un des patients a été stabilisé avec de la thioridazine en raison de symptômes extrapyramidaux graves). De l'idazoxan a été ajouté à la dose initiale de 20 mg deux fois par jour et la dose a été progressivement augmentée de 20 mg à chaque fois pendant deux semaines jusqu'à une dose fixe, optimale, avec une dose cible de 120 mg/jour maintenue pendant au moins 4 semaines. On a peu à peu réduit la posologie de  
30 l'idazoxan de 20 mg par jour pendant 2 semaines, tandis que les patients se voyaient administrer de la fluphénazine seule pendant au moins 3 semaines. Après une période de sevrage thérapeutique, 12 des patients ont reçu de la clozapine, à une posologie optimale, pendant au moins 5 semaines.

L'addition de l'idazoxan au traitement par la fluphénazine a entraîné une réduction  
35 significative des symptômes par rapport à une monothérapie à la fluphénazine. Des améliorations ont été observées au niveau de l'échelle globale d'appréciation psychotique de Bunney-Hamburg, du score total de l'échelle abrégée d'appréciation psychiatrique, des symptômes négatifs de l'échelle abrégée d'appréciation psychiatrique et des symptômes

- 5 positifs de l'échelle abrégée d'appréciation psychiatrique, y compris en ce qui concerne les pensées inhabituelles et la méfiance paranoïaque. Même si l'amélioration s'est révélée modeste (une réduction de l'ordre de 10 à 15 % du score total de l'échelle abrégée d'appréciation psychiatrique), elle s'est révélée d'un niveau comparable à celui obtenu en cas de recours à d'autres médicaments non-neuroleptiques pour augmenter l'effet d'agents
- 10 neuroleptiques. Les améliorations du score total et des symptômes positifs de l'échelle abrégée d'appréciation psychiatrique sont en corrélation avec les modifications observées au niveau des indicateurs noradrénergiques plasmatiques et urinaires. En outre, le traitement par l'idazoxan associé à la fluphénazine s'est révélé soutenir la comparaison avec celui par la clozapine seule.

5

REVENDICATIONS

- 1- Composition pharmaceutique comprenant 5 à 20 % d'un sel d'idazoxan ou d'hydrate d'idazoxan, 10 à 40 % de cellulose microcristalline, 1 à 5 % de lubrifiant, 0,1 à 0,5 % de silice colloïdale et de 29,5 % à 84,8 % de lactose par rapport à la masse totale.
- 2- Composition pharmaceutique selon la revendication 1 dans laquelle le sel est le chlorhydrate.
- 3- Composition pharmaceutique selon la revendication 1 ou 2 dans laquelle ledit idazoxan est le polymorphe de forme I caractérisé par le spectre de diffraction des rayons X présenté sur la figure 1.
- 4- Composition pharmaceutique selon la revendication 1 ou 2 dans laquelle ledit idazoxan est le polymorphe de forme I caractérisé par un spectre de diffraction des rayons X comprenant des pics caractéristiques à environ 4,0200, 6,6400, 6,9000, 7,0800, 8,0800, 9,0000, 9,9600, 9,9600, 10,8400, 11,7200, 12,1400, 12,3800, 12,9800, 13,3000, 13,5200, 14,9000, 15,0600, 15,2400 et 21,4000 degrés  $\theta$ .
- 5- Composition pharmaceutique selon la revendication 1 ou 2 dans laquelle ledit idazoxan est le polymorphe de forme I caractérisé par un spectre de diffraction des rayons X comprenant des pics caractéristiques à environ 4,0200, 6,6400, 6,9000, 7,0800, 8,0800, 9,0000, 9,9600, 9,9600, 10,8400, 11,7200, 12,1400, 12,3800, 12,9800, 13,3000, 13,5200, 14,9000, 15,0600, 15,2400 et 21,4000 degrés  $\theta$ , et manquant d'au moins un pic à environ 4,7400, 5,7200, 8,9200, 16,8600 ou 18,9000 degrés  $\theta$ .
- 6- Composition pharmaceutique selon les revendications 3 à 5 dans laquelle le dit polymorphe de forme I est caractérisé par un thermogramme d'analyse thermique différentielle présentant une valeur maximale unique à environ  $207,5 \pm 0,2$ .

35

5 7- Composition pharmaceutique selon la revendication 1 ou 2 dans laquelle ledit idazoxan est le polymorphe de forme III caractérisé par le spectre de diffraction des rayons X présenté sur la figure 3.

10 8- Composition pharmaceutique selon la revendication 1 ou 2 dans laquelle ledit idazoxan est le polymorphe de forme III caractérisé par un spectre de diffraction des rayons X comprenant des pics caractéristiques à environ 4,0400, 4,7000, 5,7400, 6,6200, 6,9200, 7,4600, 8,0400, 8,7800, 8,9800, 9,9800, 10,8200, 11,4600, 11,6400, 12,3200, 12,9400, 13,5400, 14,2400, 15,0600, 15,6200 et 16,8400 degrés  $\theta$ .

15 9- Composition pharmaceutique selon les revendications 7 à 8 dans laquelle ledit polymorphe de forme III est caractérisé par un thermogramme d'analyse thermique différentielle présentant une valeur maximale unique à environ  $203,8 \pm 0,5$ .

20 10- Composition pharmaceutique selon la revendication 1 ou 2 dans laquelle ledit idazoxan est le polymorphe de forme IV caractérisé par le spectre de diffraction des rayons X présenté sur la figure 4.

25 11- Composition pharmaceutique selon la revendication 1 ou 2 dans laquelle ledit idazoxan est le polymorphe de forme IV caractérisé par un spectre de diffraction des rayons X comprenant des pics caractéristiques à environ 4,8000, 5,9000, 6,8400, 7,3200, 8,0800, 8,6600, 9,4600, 9,6800, 11,1600, 11,4000, 11,9000, 12,2200, 12,6800, 13,8400, 14,4200, 14,9800 et 18,1000 degrés  $\theta$ .

30 12- Composition pharmaceutique selon la revendication 1 ou 2 dans laquelle ledit idazoxan est le polymorphe de forme IV caractérisé par un spectre de diffraction des rayons X comprenant des pics caractéristiques à environ 4,8000, 5,9000, 6,8400, 7,3200, 8,0800, 8,6600, 9,4600, 9,6800, 11,1600, 11,4000, 11,9000, 12,2200, 12,6800, 13,8400, 14,4200, 14,9800 et 18,1000 degrés  $\theta$  et manquant d'au moins un pic à environ 6,6800, 13,5400, 15,6800, 16,8600 ou 18,9000 degrés  $\theta$ .



5 13- Composition pharmaceutique selon la revendication 10 à 12 dans laquelle ledit polymorphe de forme IV est caractérisé par un thermogramme d'analyse thermique différentielle présentant une valeur maximale unique à environ  $205,3 \pm 0,5$ .

10 14- Composition pharmaceutique selon la revendication 1 dans laquelle le dit monohydrate d'idazoxan est le polymorphe de forme V caractérisé par le spectre de diffraction des rayons X présenté sur la figure 5.

15 15- Composition pharmaceutique selon la revendication 1 dans laquelle le dit monohydrate d'idazoxan est le polymorphe de forme V caractérisé par un spectre de diffraction des rayons X comprenant des pics caractéristiques à environ 5,0400, 5,8400, 7,9400, 9,2800, 9,4400, 10,1200, 12,0200, 12,5600, 12,9200, 13,7400, 13,9400, 14,5200, 14,8200, 15,2800, 16,2800 et 16,7400 degrés  $\theta$ .

20 16- Composition pharmaceutique selon la revendication 1 dans laquelle le dit monohydrate d'idazoxan est le polymorphe de forme V caractérisé par un spectre de diffraction des rayons X comprenant des pics caractéristiques à environ 5,0400, 5,8400, 7,9400, 9,2800, 9,4400, 10,1200, 12,0200, 12,5600, 12,9200, 13,7400, 13,9400, 14,5200, 14,8200, 15,2800, 16,2800 et 16,7400 degrés  $\theta$ , et manquant d'au moins un pic à environ 4,7400, 6,6800, 7,5000, 8,9200, 11,5200, 14,3000, 15,6800 ou 18,9000 degrés  $\theta$ .

25 17- Composition pharmaceutique selon les revendications 14 à 16 dans laquelle le dit polymorphe de monohydrate d'idazoxan de forme V est caractérisé par un thermogramme d'analyse thermique différentielle présentant une valeur maximale unique à environ  $205,6 \pm 0,4$ .

30 18- Composition pharmaceutique selon les revendications 1 à 17 dans laquelle le lubrifiant est le béhénate de glycérol.

35 19- Composition selon les revendications 1 à 18 se présentant sous une forme adaptée à l'administration orale.

- 5 20-Comprimés contenant une composition pharmaceutique selon les revendications 1 à 19.  
  
21-Comprimés selon la revendication 20 caractérisés en ce qu'ils possèdent une masse comprise entre 50 et 1 000 mg de préférence entre 100 et 600 mg.
- 10 22-Comprimés selon les revendications 20 à 21 caractérisés en ce qu'ils se présentent dans un conditionnement étanche.  
  
23- Comprimés selon la revendication 22 caractérisés en ce que le conditionnement étanche à la vapeur d'eau est constitué par un pilulier en polypropylène, en polyéthylène haute densité,  
15 un sachet en aluminium ou encore et préférentiellement par un blister tout aluminium.
- 24- Procédé de fabrication d'un comprimé selon l'une des revendications 20 à 23 comprenant une étape de compression directe d'un mélange de poudre.
- 20 25- Procédé de fabrication d'un comprimé selon la revendication 24 caractérisé en ce que la dite compression est précédée d'une étape de granulation sèche, par exemple par compactage.
- 26- Procédé de fabrication selon la revendication 25 dans lequel le principe actif à une  
25 granulométrie exprimée par son diamètre moyen compris entre 50 et 250 microns.
- 27- Procédé de fabrication selon la revendication 25 dans lequel le principe actif à une granulométrie moyenne comprise préférentiellement entre 75 et 150 microns et plus particulièrement voisine de 100 à 125 microns.
- 30 28- Procédé de fabrication selon les revendications 24 à 27 dans lequel le principe actif à une densité vrac comprise entre 0,4 et 0,8 et préférentiellement comprise entre 0,5 et 0,7 et de manière encore plus préférée proche de 0,6.
- 35 29- Utilisation d'une composition selon les revendications 1 à 19 ou d'un comprimé selon les revendications 20 à 23 comme médicament destiné au traitement préventif et ou curatif d'une pathologie sélectionnée dans le groupe composé de la dépression, de la maladie de parkinson, et des désordres psychotiques sévères, tels la schizophrénie et les maladies schizo-affectives.

5 20-Comprimés contenant une composition pharmaceutique selon les revendications 1 à 19.

21-Comprimés selon la revendication 20 caractérisés en ce qu'ils possèdent une masse comprise entre 50 et 1 000 mg de préférence entre 100 et 600 mg.

10 22-Comprimés selon les revendications 20 à 21 caractérisés en ce qu'ils se présentent dans un conditionnement étanche.

23- Comprimés selon la revendication 22 caractérisés en ce que le conditionnement étanche à la vapeur d'eau est constitué par un pilulier en polypropylène, en polyéthylène haute densité,  
15 un sachet en aluminium ou encore et préférentiellement par un blister tout aluminium.

24- Procédé de fabrication d'un comprimé selon l'une des revendications 20 à 23 comprenant une étape de compression directe d'un mélange de poudre.

20 25- Procédé de fabrication d'un comprimé selon la revendication 24 caractérisé en ce que la dite compression est précédée d'une étape de granulation sèche, par exemple par compactage.

26- Procédé de fabrication selon la revendication 25 dans lequel le principe actif à une  
25 granulométrie exprimée par son diamètre moyen compris entre 50 et 250 microns.

27- Procédé de fabrication selon la revendication 25 dans lequel le principe actif à une granulométrie moyenne comprise préférentiellement entre 75 et 150 microns et plus particulièrement voisine de 100 à 125 microns.

30

28- Procédé de fabrication selon les revendications 24 à 27 dans lequel le principe actif à une densité vrac comprise entre 0,4 et 0,8 et préférentiellement comprise entre 0,5 et 0,7 et de manière encore plus préférée proche de 0,6.

35 29- Utilisation d'une composition selon les revendications 1 à 19 pour le préparation d'un médicament destiné au traitement préventif et ou curatif d'une pathologie sélectionnée dans le groupe composé de la dépression, de la maladie de parkinson, et des désordres psychotiques sévères, tels la schizophrénie et les maladies schizo-affectives.

5

30- Utilisation d'une composition selon les revendications 1 à 19 ou d'un comprimé selon les revendications 20 à 23, en association avec un neuroleptique anti-psychotique atypique présentant une affinité antagoniste plus grande pour le récepteur de la dopamine  $D_2$  que ne l'est son affinité antagoniste pour l' $\alpha_2$ -adrénorécepteur, comme médicament pour le traitement préventif et/ou curatif des désordres psychotiques sévères, tels que la schizophrénie.

31. Utilisation selon la revendication 30 caractérisé en ce que le dit neuroleptique atypique est choisi parmi l'olanzapine, la quétiapine, la rispéridone, la sertindole, la ziprasidone.

5

30- Utilisation d'une composition selon les revendications 1 à 19 en association avec un neuroleptique anti-psychotique atypique présentant une affinité antagoniste plus grande pour le récepteur de la dopamine D<sub>2</sub> que ne l'est son affinité antagoniste pour l' $\alpha_2$ -adrénorécepteur, pour la préparation d'un médicament pour le traitement préventif et/ou curatif des désordres psychotiques sévères, tels que la schizophrénie.

10

31. Utilisation selon la revendication 30 caractérisé en ce que le dit neuroleptique atypique est choisi parmi l'olanzapine, la quétiapine, la rispéridone, la sertindole, la ziprasidone.

1/7

Thêta (degrés)	Distances (Å)	%intensités	Nbre de coups
4.0200	10.9872	100.00	2582
6.6400	6.6613	9.76	252
6.9000	6.4113	8.75	226
7.0800	6.2493	6.58	170
8.0800	5.4801	27.80	718
9.0000	4.9238	6.89	178
9.9600	4.4534	12.08	312
10.8400	4.0956	3.68	95
11.7200	3.7919	44.56	1151
12.1400	3.6626	3.95	102
12.3800	3.5927	3.02	78
12.9800	3.4293	9.56	247
13.3000	3.3482	11.96	309
13.5200	3.2947	26.36	681
14.9000	2.9956	5.19	134
15.0600	2.9645	9.32	246
15.2400	2.9303	6.62	171
21.4000	2.1110	10.30	266

OP 2

(I)

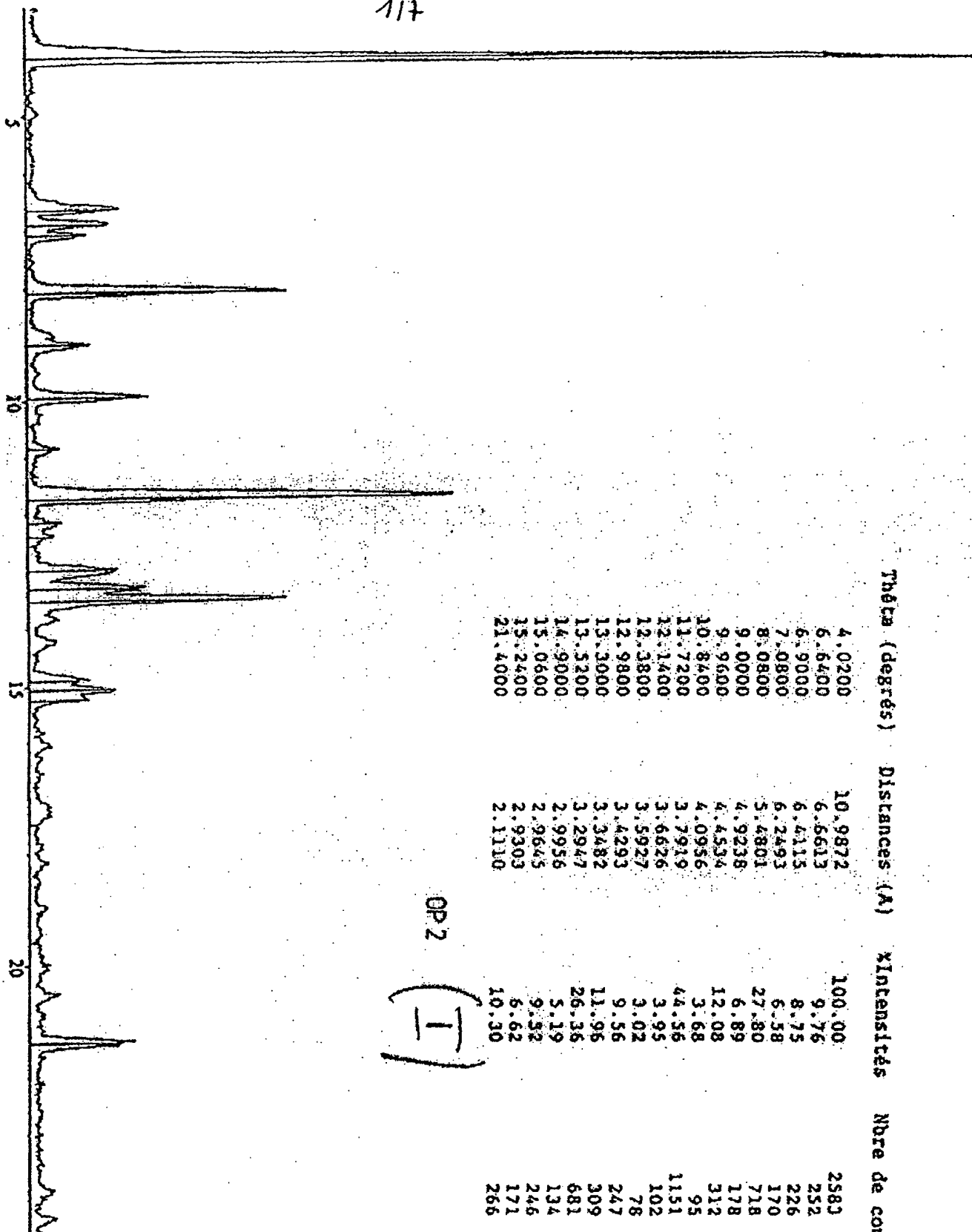


FIGURE 1

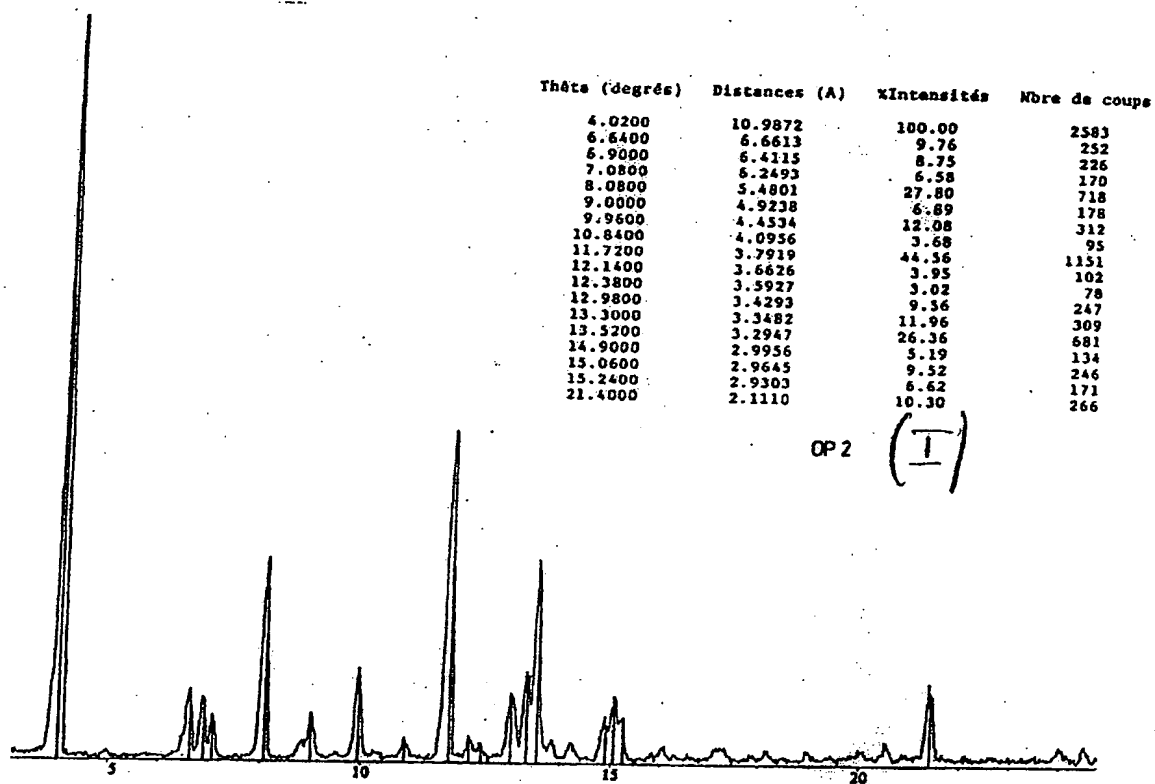
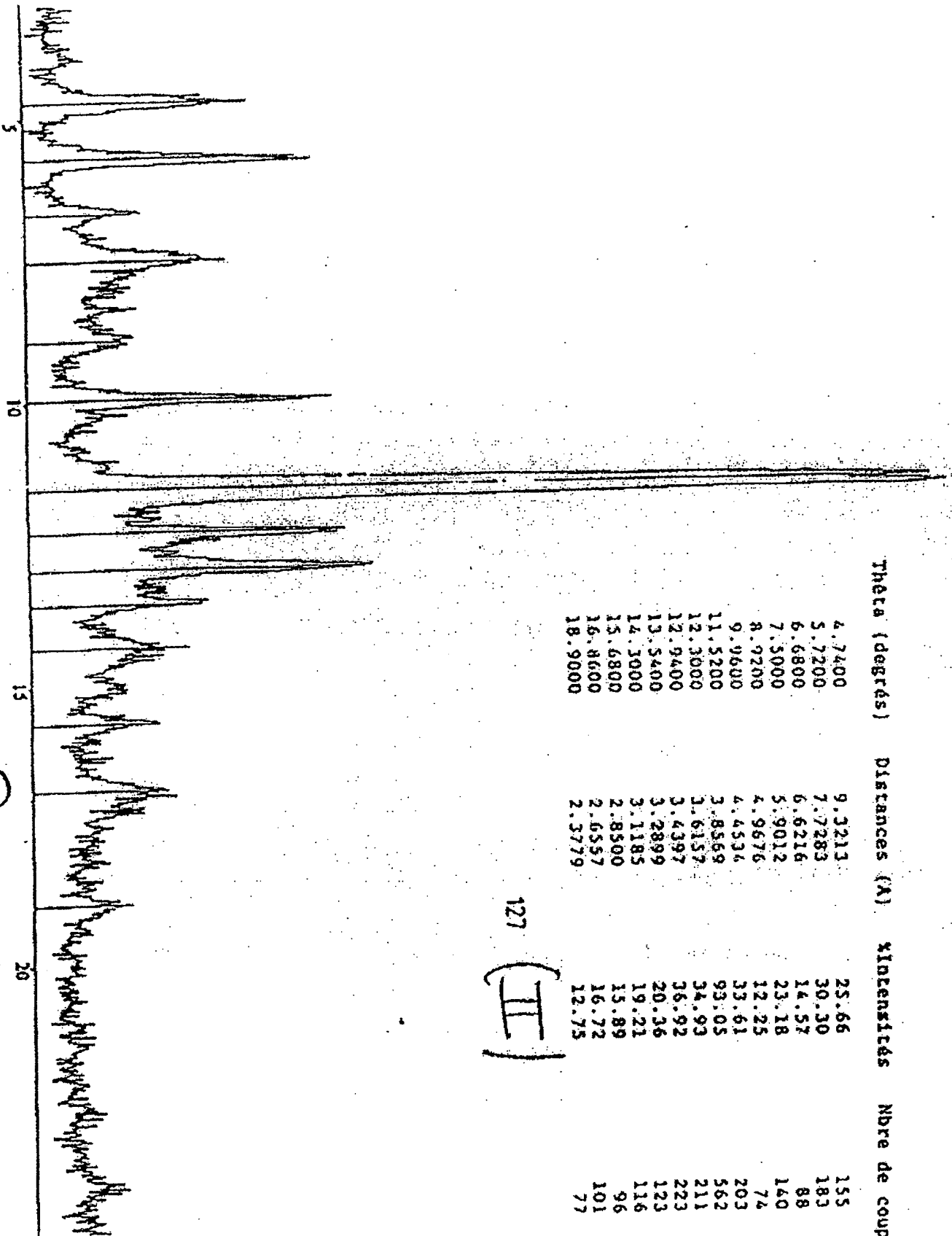


FIGURE 1

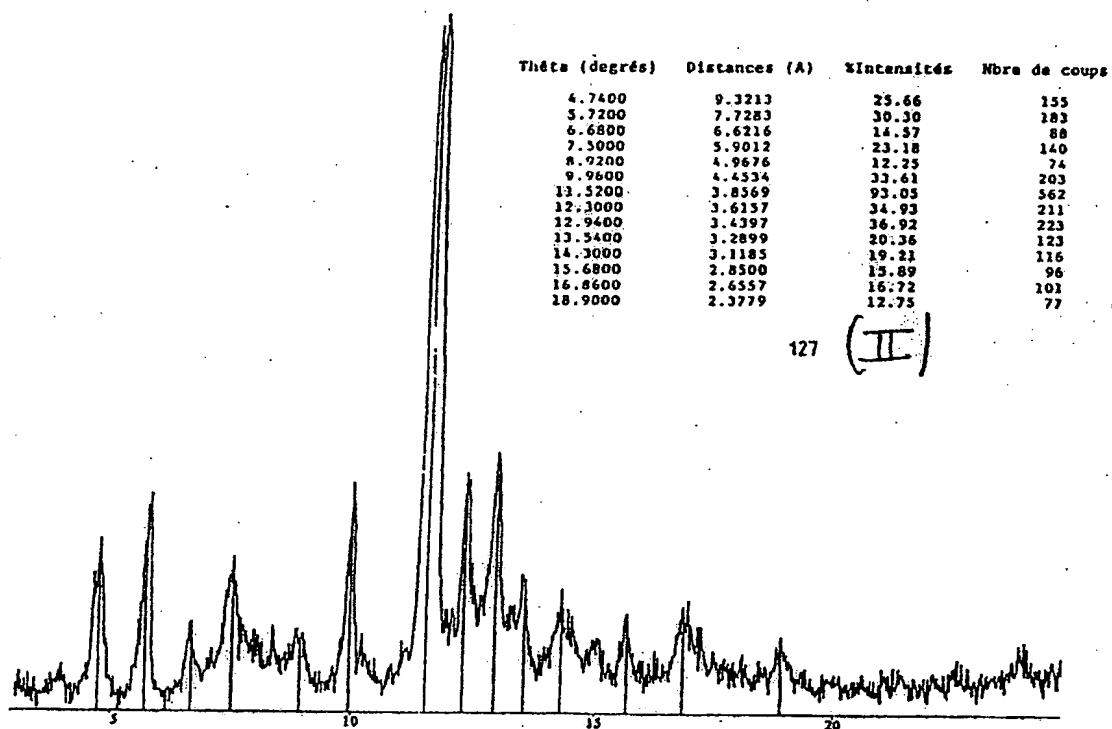
Theta (degrés)	Distances (Å)	Intensités	Nbre de coups
4.7400	9.3213	25.66	155
5.7200	7.7283	30.30	183
6.6800	6.6216	14.57	88
7.5000	5.9012	23.18	140
8.9200	4.9676	12.25	74
9.9600	4.4534	33.61	203
11.5200	3.8568	93.05	562
12.3000	3.6157	34.93	211
12.9400	3.4397	36.92	223
13.5400	3.2899	20.36	123
14.3000	3.1185	19.21	116
15.6800	2.8500	15.89	96
16.8600	2.6557	16.72	101
18.9000	2.3779	12.75	77

127  
(II)



PAGE 2

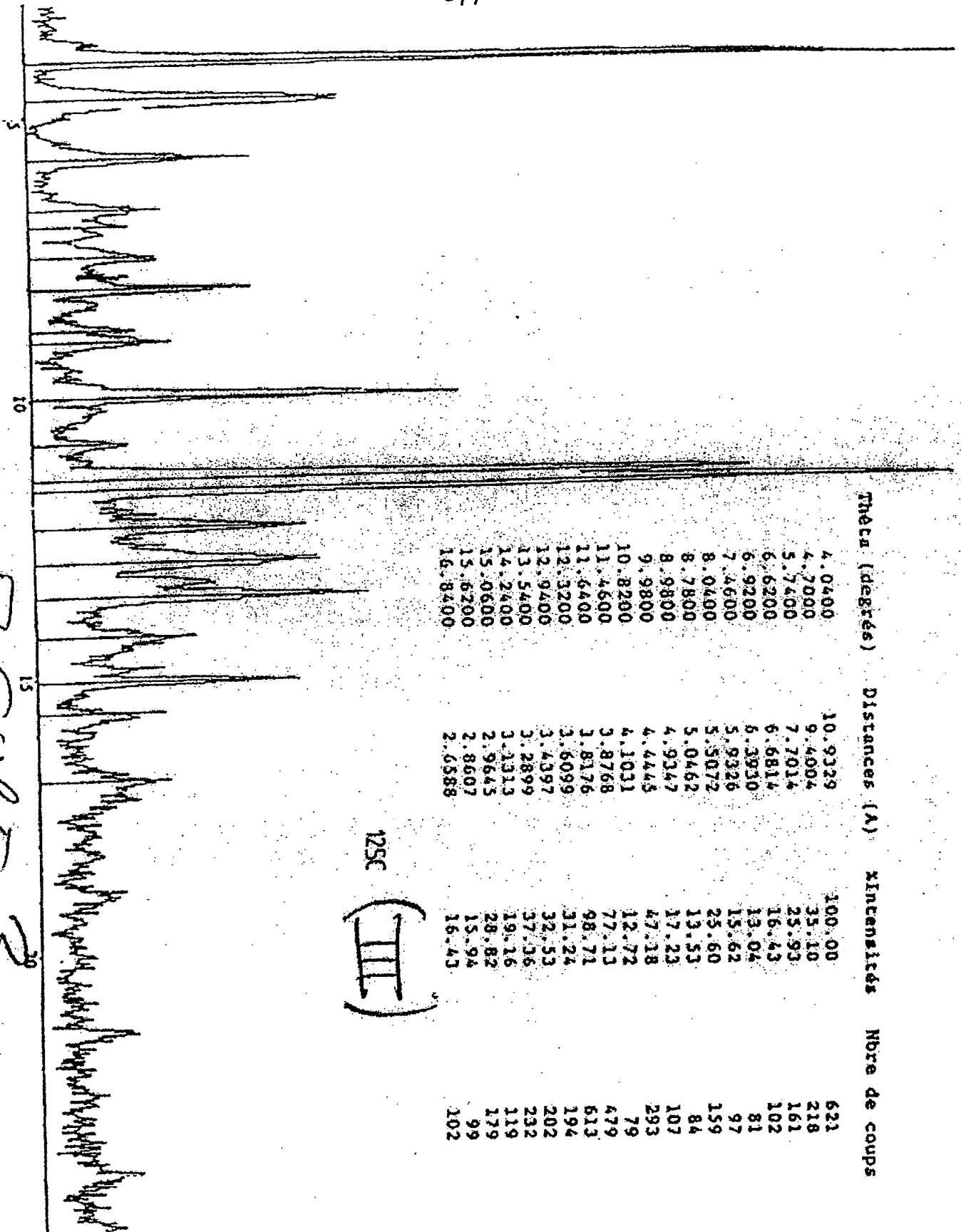




127 (II)

FIGURE 2

3/7



Théta (degrés)	Distances (Å)	Intensités	Nbre de coups
4.0400	10.9329	100.00	621
4.7000	9.4004	35.10	218
5.7400	7.7014	25.93	161
6.6200	6.6814	16.43	102
6.9200	6.3930	13.04	81
7.4600	5.9326	15.62	97
8.0400	5.5072	25.60	159
8.7800	5.0462	13.53	84
9.9800	4.9247	17.23	107
10.8200	4.4445	47.18	293
11.4600	4.1031	12.72	79
11.6400	3.8768	77.13	479
12.3200	3.8176	98.71	613
12.9400	3.6099	31.24	194
13.5400	3.4397	32.53	202
14.2400	3.2899	37.36	232
15.0600	3.1313	19.16	119
15.6200	2.9645	28.82	179
16.8400	2.8607	15.94	99
	2.6588	16.43	102

125C (III)

FIGURE 3

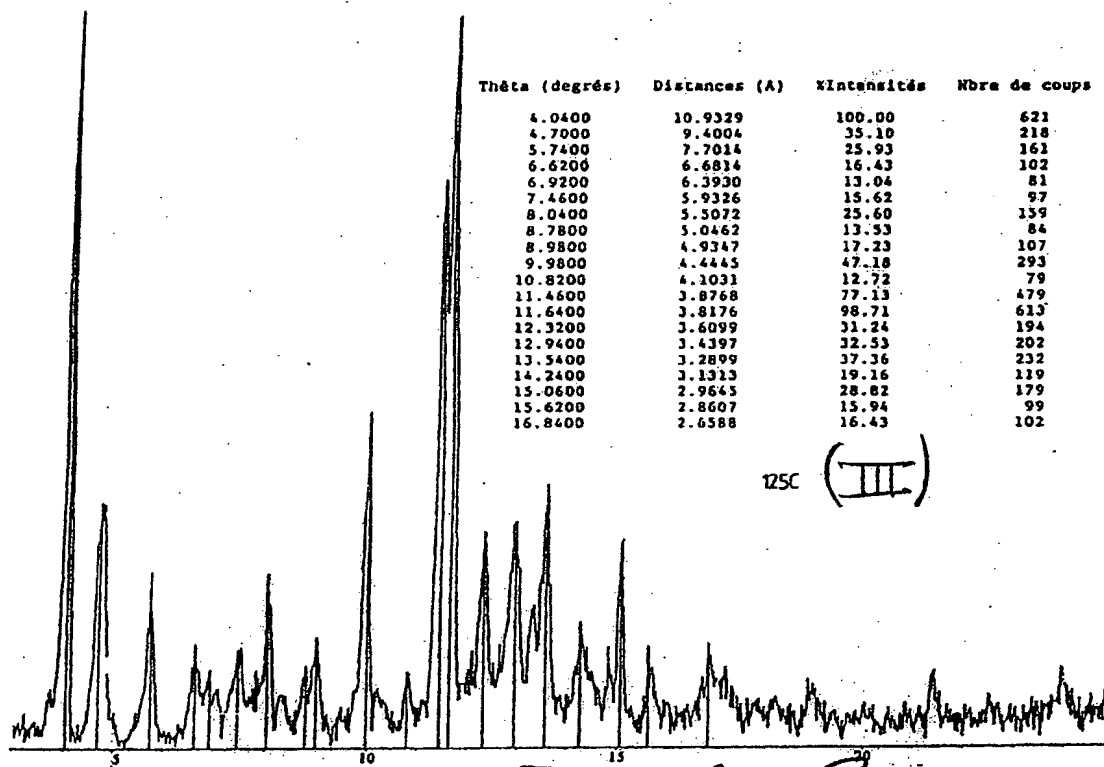


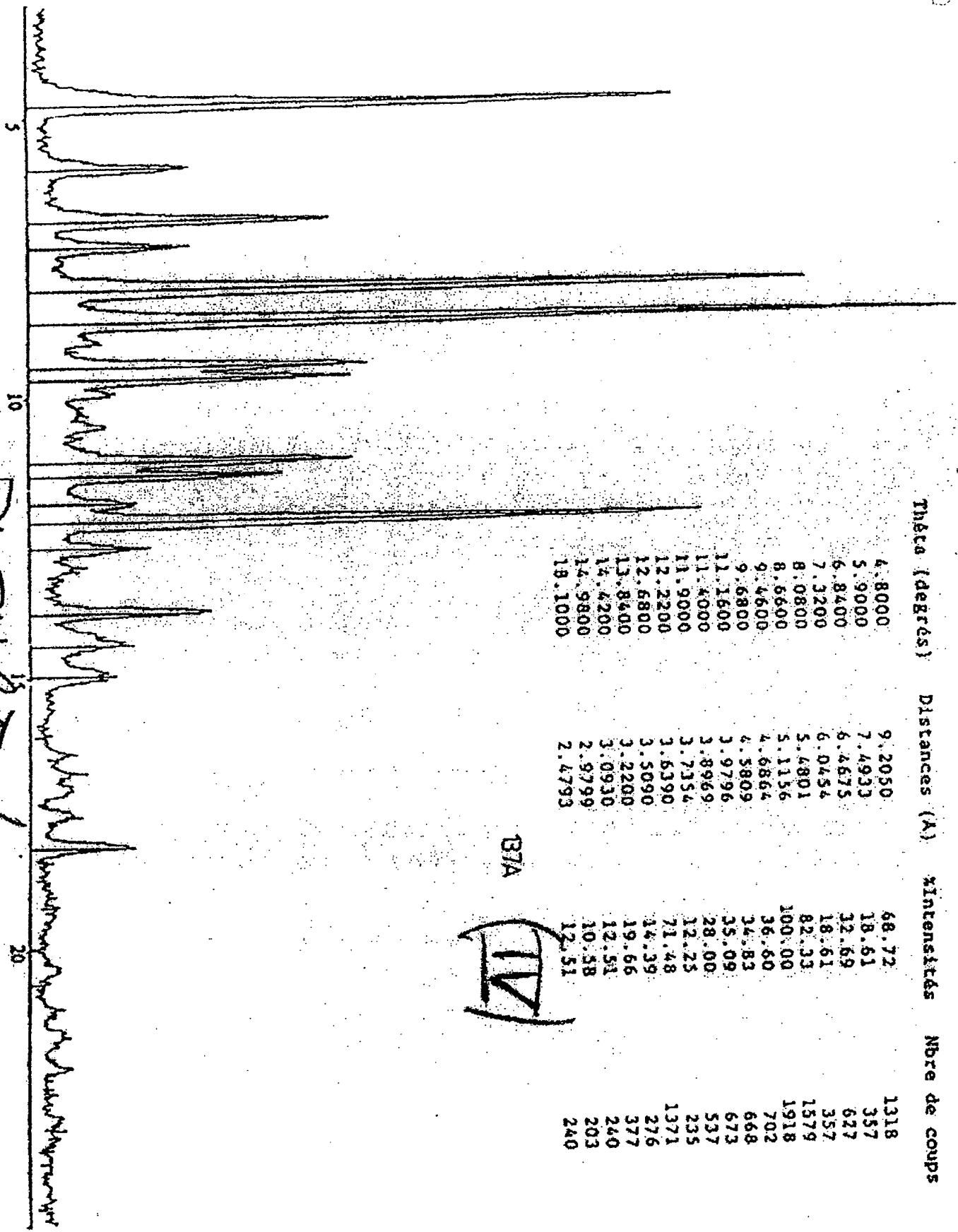
FIGURE 3

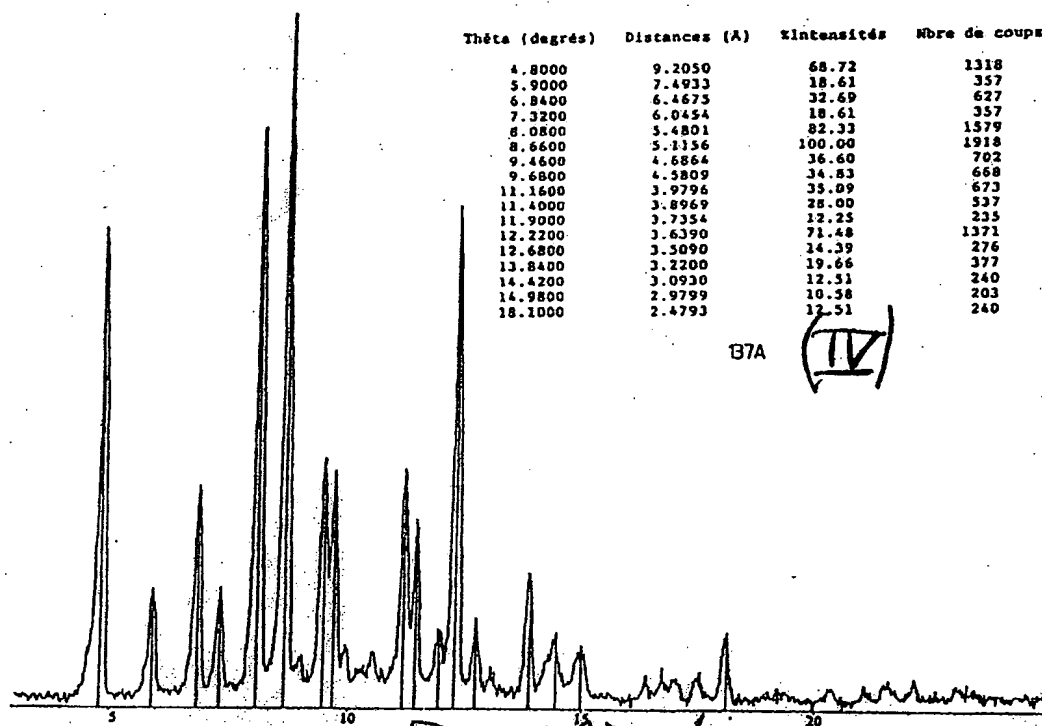
Thêta (degres)	Distances (A)	Intensités	Nbre de coups
4.8000	9.2050	68.72	1318
5.9000	7.4933	18.61	357
6.8400	6.4675	12.69	627
7.3200	6.0454	18.61	357
8.0800	5.4801	82.33	1579
8.6600	5.1156	100.00	1918
9.4600	4.6864	36.60	702
9.6800	4.5809	34.83	668
11.1600	3.9796	35.09	673
11.4000	3.8969	28.00	537
11.9000	3.7354	12.25	235
12.2200	3.6390	71.48	1371
12.6800	3.5090	14.39	276
13.8400	3.2200	19.66	377
14.4200	3.0930	12.51	240
14.9800	2.9799	10.58	203
18.1000	2.4793	12.51	240

B7A

(IV)

PIGURE 4





B7A

(IV)

FIGURE 4

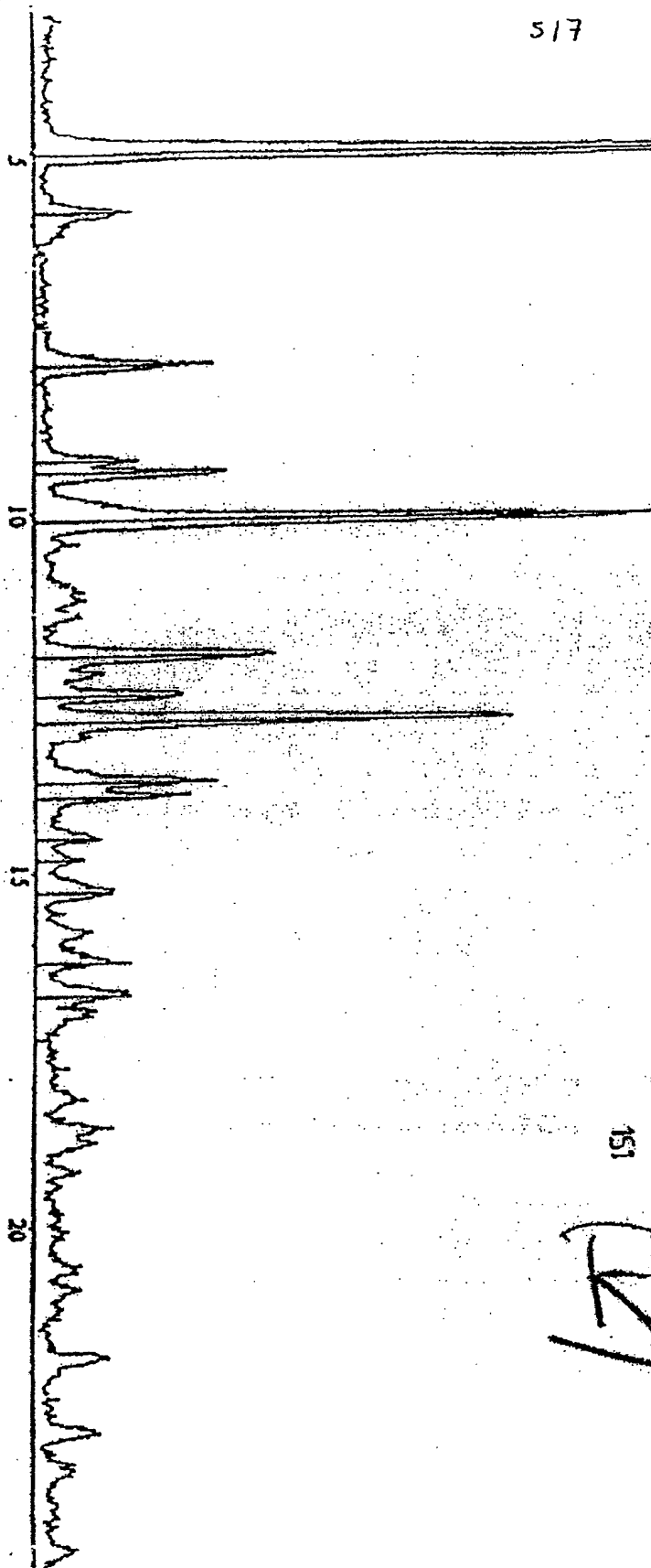
517

Thêta (degrés)	Distances (Å)	Intensités	Nbre de coups
5.0400	8.7677	100.00	1355
5.8400	7.5700	9.07	141
7.9400	5.5761	15.69	244
9.2800	4.7765	9.52	148
9.4400	4.6963	16.91	263
10.1200	4.3837	51.51	801
12.0200	3.6986	20.90	325
12.5600	3.5420	13.18	205
12.9200	3.4449	40.32	627
13.7400	3.2430	16.01	249
13.9400	3.1973	10.61	165
14.5200	3.0722	6.37	99
14.8200	3.0114	4.69	73
15.2800	2.9228	7.01	109
16.2800	2.7477	8.87	138
16.7400	2.6742	8.87	138

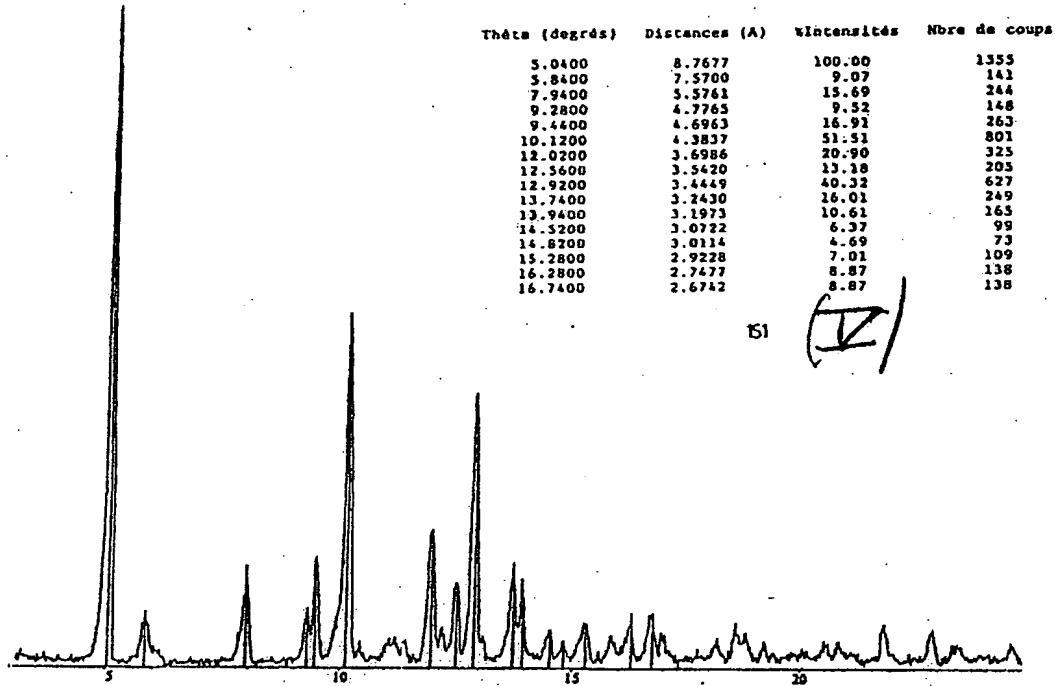
151

(12)

FIGURE 5



5/7



51

(V)

FIGURE 5

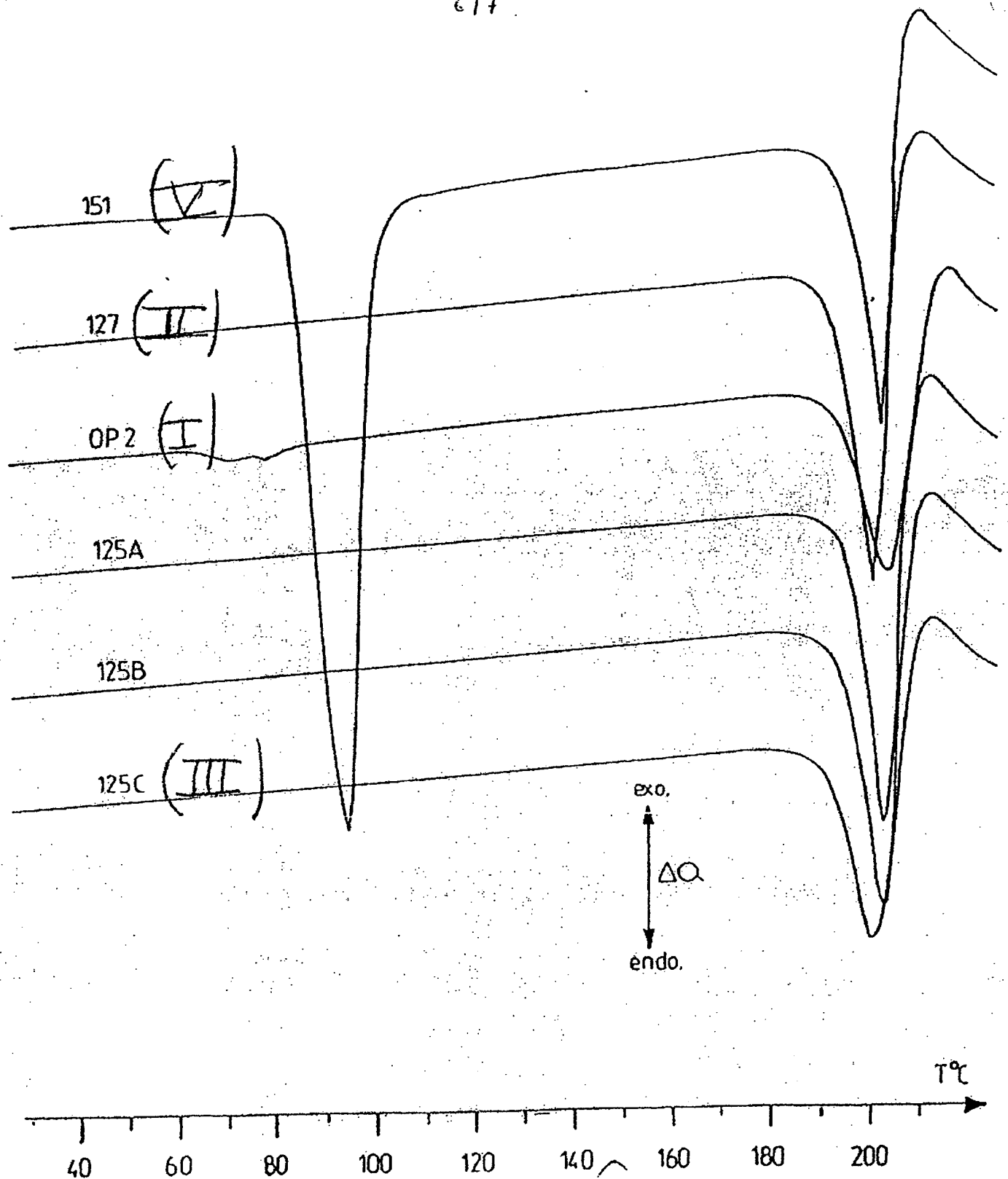


FIGURE 6



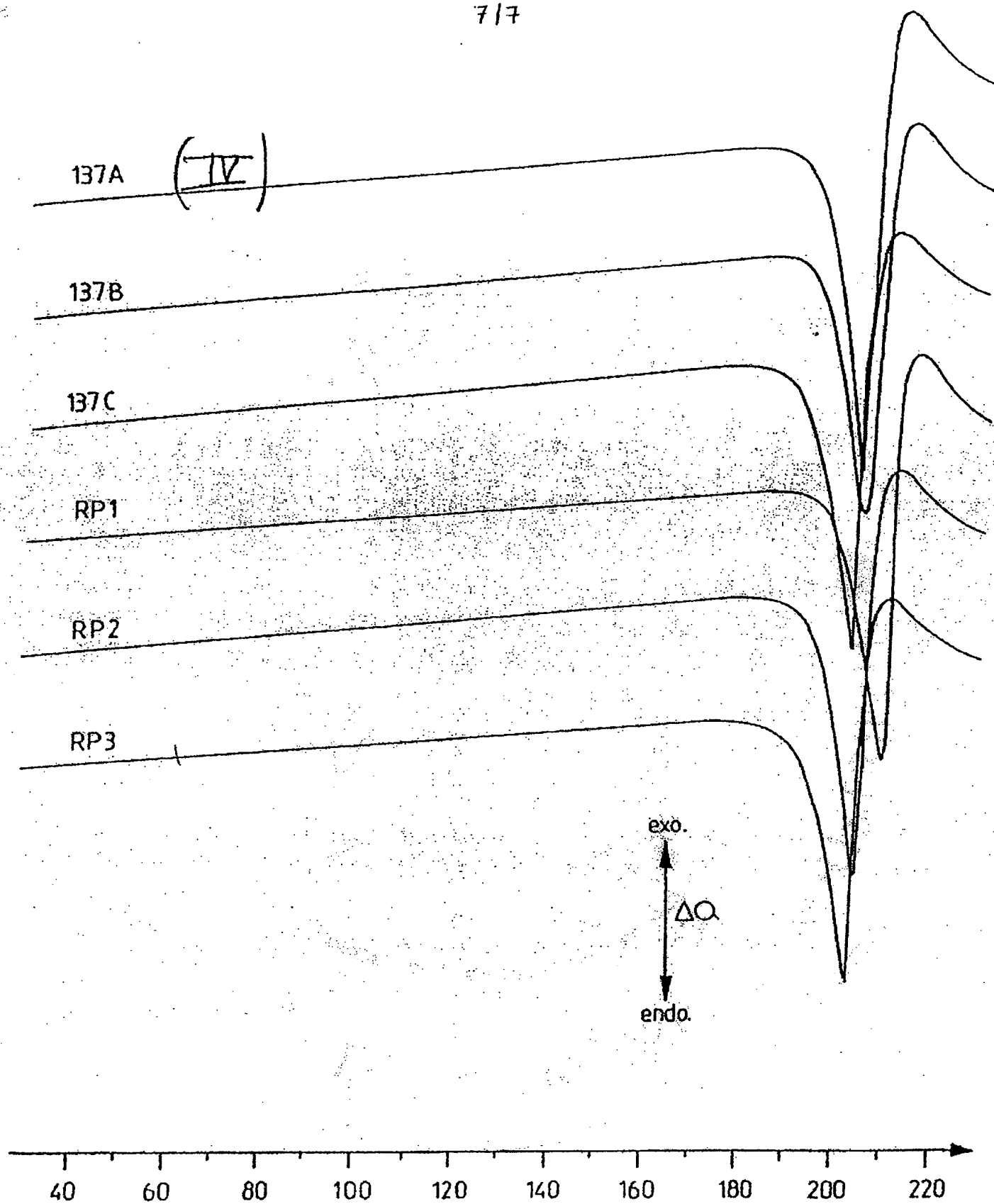


FIGURE 7